



#2

SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT CONFÉDÉRATION SUISSE CONFEDERAZIONE SVIZZERA

### Bescheinigung

Die beiliegenden Akten stimmen überein mit den ursprünglichen technischen Unterlagen des auf der nächsten Seite bezeichneten Patentgesuches für die Schweiz und Liechtenstein.

### Attestation

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces techniques originales de la demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein \* spécifiée à la page suivante.

### Attestazione

Gli uniti documenti sono conformi agli atti tecnici originali della domanda di brevetto per la Svizzera e il Liechtenstein \* specificata nella pagina seguente.

Bern, 23. Sep. 1987

Bundesamt für geistiges Eigentum  
Office fédéral de la propriété intellectuelle  
Ufficio federale della proprietà intellettuale

Der Sektionschef / Le chef de section / Il capo di sezione

Grünig

- \* Die Schweiz und das Fürstentum Liechtenstein bilden ein einheitliches Schutzgebiet. Der Schutz kann deshalb nur für beide Länder gemeinsam beantragt werden.  
\* La Suisse et le Princepsat de Liechtenstein constituent un territoire unitaire de protection. La protection ne peut donc être revendiquée que pour l'ensemble des deux Etats.  
\* La Svizzera e il Principato di Liechtenstein formano un unico territorio di protezione. La protezione può dunque essere rivendicata solamente per l'insieme dei due Stati.

206/2 dfi - PL

Voraussichtliche Klasse(n): C17C/A61K

Patentgesuch Nr. 34 565/86-5

Patent-  
bewerber: F. Hoffmann-La Roche  
& Co. Aktiengesellschaft  
Grenzacherstrasse 124-184  
4002 Basel  
Schweiz

Titel: Tetrahydronaphthalinderivate.

Datum der  
Anmeldung: 14.11.86

Priorität: -

Referenz: RAN 4029/6

**Unveränderliches Exemplar**  
**Exemplaire invariable**  
**Esempio immutabile**

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. Aktiengesellschaft, Basel/Schweiz

RAN 4029/6

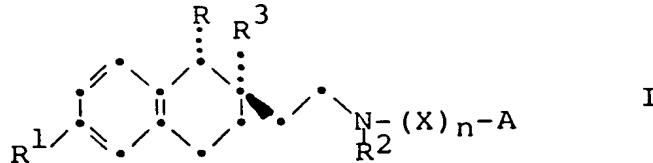
5

10

Tetrahydronaphthalinderivate

Die vorliegende Erfindung betrifft Tetrahydronaphthalin-  
15 derivate. Im speziellen betrifft sie Tetrahydronaphthalin-  
derivate der allgemeinen Formel

20



25

30

35

worin R nieder-Alkyl, R<sup>1</sup> Halogen, R<sup>2</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl, R<sup>3</sup> Hydroxy, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylcarbonyloxy, nieder-Alkoxy-nieder-alkylcarbonyloxy, nieder-Alkylaminocarbonyloxy, Arylaminocarbonyloxy oder Aryl-nieder-alkylaminocarbonyloxy. X C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkylen, welches gegebenenfalls durch 1,4-Phenylen unterbrochen oder durch 1,4-Cyclohexylen unterbrochen oder verlängert sein kann. A di- oder tri-substituiertes, über eine Aethylengruppe gebundenes 2-Imidazolyl oder gegebenenfalls substituiertes Benzimidazolyl, Benzimidazolonyl, Imidazo[4,5-c]pyridinyl, Imidazo[4,5-c]pyridinonyl, Benzthiazolyl, Benzodiazepin-2,5-dion-1-yl oder Pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5,11-dion-10-yl und n die Zahl 0 oder 1 bedeuten.

in Form von Racematen und optischen Antipoden, sowie N-Oxyde und pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze davon.

Diese Verbindungen sind neu und zeichnen sich durch  
5 wertvolle pharmakodynamische Eigenschaften aus.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, N-Oxyde und pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze davon als solche und zur Anwendung 10 als therapeutische Wirkstoffe, die Herstellung dieser Verbindungen, ferner diese enthaltende Arzneimittel und die Herstellung solcher Arzneimittel, sowie die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, N-Oxyden und pharmazeutisch verwendbaren Säureadditionssalzen davon bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von Krankheiten bzw. bei der Verbesserung der Gesundheit, insbesondere bei der Bekämpfung 15 bzw. Verhütung von Angina pectoris, Ischämie, Arrhythmien, Bluthochdruck und Herzinsuffizienz.

20 Der in der vorliegenden Beschreibung verwendete Ausdruck "nieder-Alkyl" - allein oder in Kombination - bedeutet geradkettige und verzweigte, gesättigte Kohlenwasserstoffreste mit 1-6, vorzugsweise 1-4, Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Aethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl und dergleichen. Der Ausdruck 25 "C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl" betrifft in ähnlicher Weise Alkylgruppen, worin der Alkylrest 1-12 Kohlenstoffatome aufweist. Der Ausdruck "nieder-Alkoxy" bedeutet nieder-Alkyläthergruppen, worin der Ausdruck "nieder-Alkyl" die obige Bedeutung hat. 30 Der Ausdruck "Halogen" umfasst die vier Halogenatome Fluor, Chlor, Brom und Jod. Der Ausdruck "C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkylen" bezeichnet geradkettige oder verzweigte, gesättigte Reste mit 1-18 Kohlenstoffatomen, wie Methylen, Aethylen, Propylen, Methyläthylen, Butylen, 1,1-Dimethylpropylen, Pentamethylen, 1-Methylpentamethylen, Hexamethylen, Heptamethylen, Undecamethylen und dergleichen. Der Ausdruck "Aryl" 35 bezeichnet gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl,

nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, Nitro oder Amino ein- oder mehrfach substituiertes Phenyl. Der Ausdruck "Aryl-nieder-alkyl" bezeichnet geradkettige oder verzweigte niederalkylgruppen, worin ein oder mehrere Wasserstoffatome durch 5 Arylgruppen ersetzt sind, wie Benzyl, Phenäthyl und dergleichen. Beispiele für gegebenenfalls substituiertes Benzimidazolyl, Benzimidazolonyl, Imidazo[4,5-c]pyridinyl, Imidazo[4,5-c]pyridinonyl, Benzthiazolyl, Benzodiazepin-2,5-dion-1-yl oder Pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5,11-dion-10-yl sind 2-Benzimidazolyl, 1-Methyl-2-benzimidazolyl, 1-Dodecyl-2-benzimidazolyl, Benzimidazolonyl, 3-Methylbenzimidazolonyl, 3-Isopropylbenzimidazolonyl, 3-Butylbenzimidazolonyl, 3-Morpholinoäthylbenzimidazolonyl, 3-Benzylbenzimidazolonyl, 2-Pyridylmethylbenzimidazolonyl, 2-Imidazo-15 [4,5-c]pyridinyl, Imidazo[4,5-c]pyridinonyl, 2-Benzthiazolyl, 2,3,4,5-Tetrahydro-4-methylbenzodiazepin-2,5-dion-1-yl, 6-Chlor-2,3,11,11a-tetrahydro-pyrrolo[2,1-c][1,4]-benzodiazepin-5,11-dion-10-yl, 5,6-Dimethyl-2-benzimidazolyl und dergleichen. Beispiele für di- und tri-substituiertes, 20 über eine Aethylengruppe gebundenes 2-Imidazolyl sind 1-Methyl-4,5-diphenyl-2-imidazolyläthyl und 4,5-Diphenyl-2-imidazolyläthyl und dergleichen. Der Ausdruck "Abgangsgruppe" bedeutet bekannte Gruppen mit Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, Arylsulfonyloxy, wie etwa Tosyloxy, Brom-25 benzolsulfonyloxy, Benzolsulfonyloxy oder Mesitylensulfonyloxy, oder Alkylsulfonyloxy, wie etwa Mesyloxy oder Trifluormethylsulfonyloxy.

Der Ausdruck "pharmazeutisch verwendbare Säureadditions-30 salze" umfasst Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Citronensäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Essigsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure und dergleichen. Solche 35 Salze können im Hinblick auf den Stand der Technik und unter Berücksichtigung der Natur der in ein Salz zu überführenden Verbindung durch jeden Fachmann ohne weiteres hergestellt

werden.

Bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel I, worin R Isopropyl bedeutet. R<sup>3</sup> bedeutet vorzugsweise Hydroxy, 5 nieder-Alkylcarbonyloxy, besonders bevorzugt Isobutyryloxy, nieder-Alkoxy-nieder-alkylcarbonyloxy, besonders bevorzugt Methoxyacetyloxy, oder nieder-Alkylaminocarbonyloxy, besonders bevorzugt Butylaminocarbonyloxy. n bedeutet vorzugsweise die Zahl 1. Weiter sind solche Verbindungen der 10 Formel I bevorzugt, worin R<sup>1</sup> Fluor bedeutet. Auch bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel I, worin R<sup>2</sup> Methyl bedeutet. Ebenfalls bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, worin X C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Alkylen, besonders bevorzugt Propylen, Butylen, Pentamethylen oder Hexamethylen, bedeutet. A bedeutet vorzugsweise 2-Benzimidazolyl, 2-Benzthiazolyl, 1-Methyl-2-benzimidazolyl, 1-Dodecyl-2-benzimidazolyl, Benzimidazolonyl, 2,3,4,5-Tetrahydro-4-methylbenzodiazepin-2,5-dion-1-yl, 6-Chlor-2,3,11,11a-tetrahydro-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5,11-dion-10-yl oder 15 20 1-Methyl-4,5-diphenyl-2-imidazolyl, besonders bevorzugt 2-Benzimidazolyl oder 2-Benzthiazolyl.

Aus dem obigen folgt, dass solche Verbindungen der Formel I ganz besonders bevorzugt sind, worin R Isopropyl, 25 R<sup>3</sup> Hydroxy, Isobutyryloxy, Methoxyacetyloxy oder Butylaminocarbonyloxy, R<sup>1</sup> Fluor, R<sup>2</sup> Methyl, X Propylen, Butylen, Pentamethylen oder Hexamethylen, A 2-Benzimidazolyl oder 2-Benzthiazolyl und n die Zahl 1 bedeuten.

30 Ganz speziell bevorzugte Verbindungen der Formel I sind:

2-[2-[[3-(2-Benzimidazolyl)propyl]methylamino]äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1 $\alpha$ -isopropyl-2 $\alpha$ -naphthylmethoxyacetat,

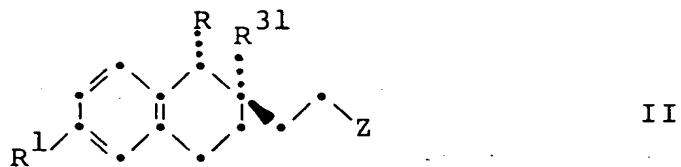
35 [1S,2S]-2-[2-[[5-(2-Benzthiazolyl)pentyl]methylamino]äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthylmethoxyacetat und

[1S,2S]-2-[2-[[3-(2-Benzimidazolyl)propyl]methylamino]-äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthylmethoxyacetat.

5 Die Verbindungen der Formel I in Form von Racematen und optischen Antipoden, sowie N-Oxyde und pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze davon können hergestellt werden, indem man

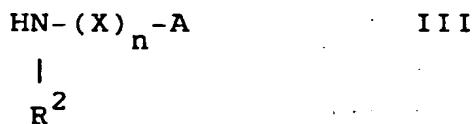
10 a) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R<sup>3</sup> Hydroxy oder nieder-Alkoxy bedeutet und die übrigen Symbole die oben angegebene Bedeutung besitzen, eine Verbindung der allgemeinen Formel

15



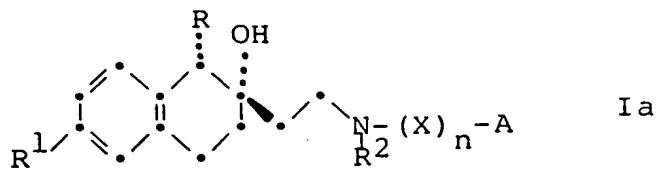
20 worin R<sup>31</sup> Hydroxy oder nieder-Alkoxy und Z eine Abgangsgruppe bedeuten und R und R<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzen,  
mit einem Amin der allgemeinen Formel

25



worin R<sup>2</sup>, A, X und n die oben angegebene Bedeutung besitzen,  
umsetzt, oder

30 b) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R<sup>3</sup> nieder-Alkylcarbonyloxy oder nieder-Alkoxy-nieder-alkylcarbonyloxy bedeutet und die übrigen Symbole die oben angegebene Bedeutung besitzen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



5

worin R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, A, X und n die oben angegebene Bedeutung besitzen,

mit einem eine nieder-Alkylcarbonyl- oder nieder-Alkoxy-  
10 -nieder-alkylcarbonylgruppe abgebenden Acylierungsmittel umsetzt, oder

c) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R<sup>3</sup> nieder-Alkylaminocarbonyloxy, Arylaminocarbonyloxy oder  
15 Aryl-nieder-alkylaminocarbonyloxy bedeutet und die übrigen Symbole die oben angegebene Bedeutung besitzen, eine Verbindung der obigen Formel Ia mit einem nieder-Alkyl-, Aryl- oder Aryl-nieder-alkyl-isocyanat umsetzt, und erwünschtenfalls

20

d) eine erhaltene Verbindung zum entsprechenden N-Oxyd oxydiert, und/oder

e) ein erhaltenes Racemat in die optischen Antipoden  
25 auftrennt, und/oder

f) eine erhaltene Verbindung in ein pharmazeutisch verwendbares Säureadditionssalz überführt.

30 Eine Verbindung der Formel II wird nach an sich bekannten Methoden mit einem Amin der Formel III umgesetzt. Die Umsetzung erfolgt in Gegenwart oder Abwesenheit eines unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungsmittels bei einer Temperatur zwischen etwa 20° und 150°C, vorzugsweise zwischen etwa 80° und 120°C. Bei dieser Umsetzung kommen Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Alkohole, wie Isopropanol oder tert.-Butanol, Aether,  
35

wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol oder Xylol, chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Tetrachlorkohlenstoff oder Chlorbenzol, und dergleichen in Frage. Die Umsetzung  
5 erfolgt vorteilhafterweise in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, wie eines tertiären Amins, wie Trimethylamin, Triäthylamin, Aethyldiisopropylamin oder 1,5-Diazabicyclo-[4.3.0]non-5-en, wobei auch überschüssiges Amin der Formel III als säurebindendes Mittel dienen kann. Aus Zweckmässig-  
10 keitsgründen arbeitet man bei Atmosphärendruck, obwohl höhere Drucke ebenfalls angewendet werden können.

Die Acylierung einer Verbindung der Formel Ia erfolgt ebenfalls nach an sich bekannten Methoden. Geeignete Acylierungsmittel sind insbesondere aktivierte Säurederivate, wie Säurehalogenide und Säureanhydride oder gemischte Säureanhydride. Die Reaktion wird in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch bei einer Temperatur zwischen etwa 0°C und der  
20 Rückflusstemperatur durchgeführt. Als Lösungsmittel kommen insbesondere aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol oder Xylol, chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid oder Chloroform, Aether, wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran oder Dioxan, und dergleichen in Frage.  
25

Auch die Umsetzung einer Verbindung der Formel Ia mit einem Isocyanat erfolgt nach an sich bekannten Methoden in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch bei einer Temperatur  
30 zwischen etwa 50°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels bzw. Lösungsmittelgemisches, vorzugsweise zwischen etwa 80 und 120°C, in Gegenwart eines Katalysators, wie eines Zinn-(II)-salzes, z.B. Zinn-(II)-2-äthylhexanoat. Als Lösungsmittel kommen insbesondere aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol oder Xylol, Aether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, und dergleichen in Frage.

Eine erhaltene Verbindung kann ebenfalls in an sich bekannter Weise mittels eines Oxydationsmittels, wie Wasserstoffperoxyd oder einer Persäure, wie Peressigsäure oder Perbenzoësäure, in einem Lösungsmittel, wie einem Alkanol,

- 5 z.B. Methanol oder Aethanol, und dergleichen bei einer Temperatur zwischen etwa 0° und 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, in das entsprechende N-Oxyd übergeführt werden.

Die Ausgangsstoffe der Formeln II und III sind bekannt  
10 oder können in Analogie zur Herstellung der bekannten Verbindungen erhalten werden. Je ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel III, worin A einen über ein Stickstoffatom bzw. ein Kohlenstoffatom gebundenen Heterocyclus bzw. di- oder tri-substituiertes, über eine  
15 Aethylengruppe gebundenes 2-Imidazolyl bedeutet, ist in den nachfolgenden Schemata I-III, worin Boc tert.-Butoxycarbonyl, Bz Benzyl und Ph Phenyl bedeuten, skizziert. Bezuglich der genauen Reaktionsbedingungen wird auf den Beispielteil verwiesen.

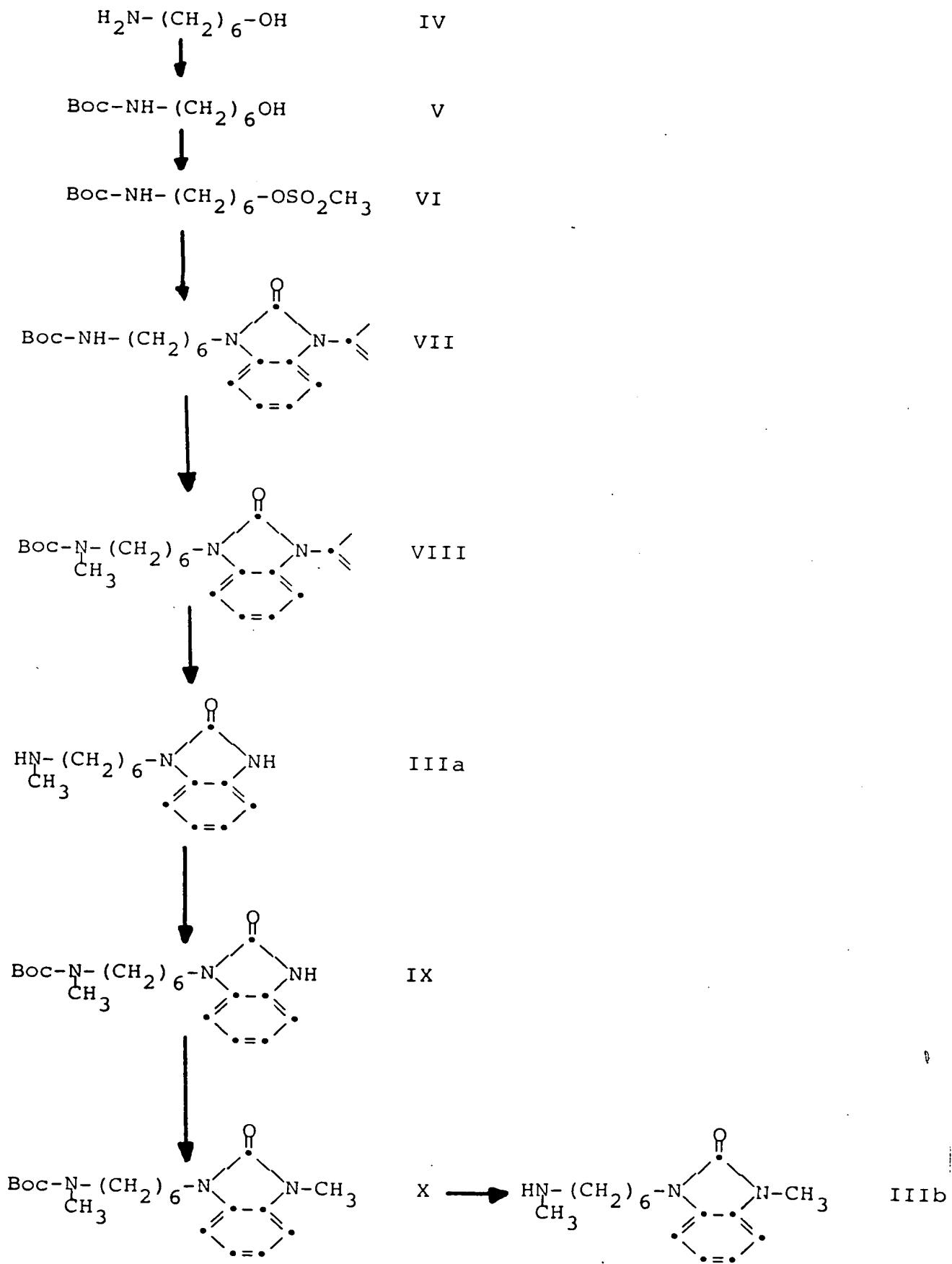
20

25

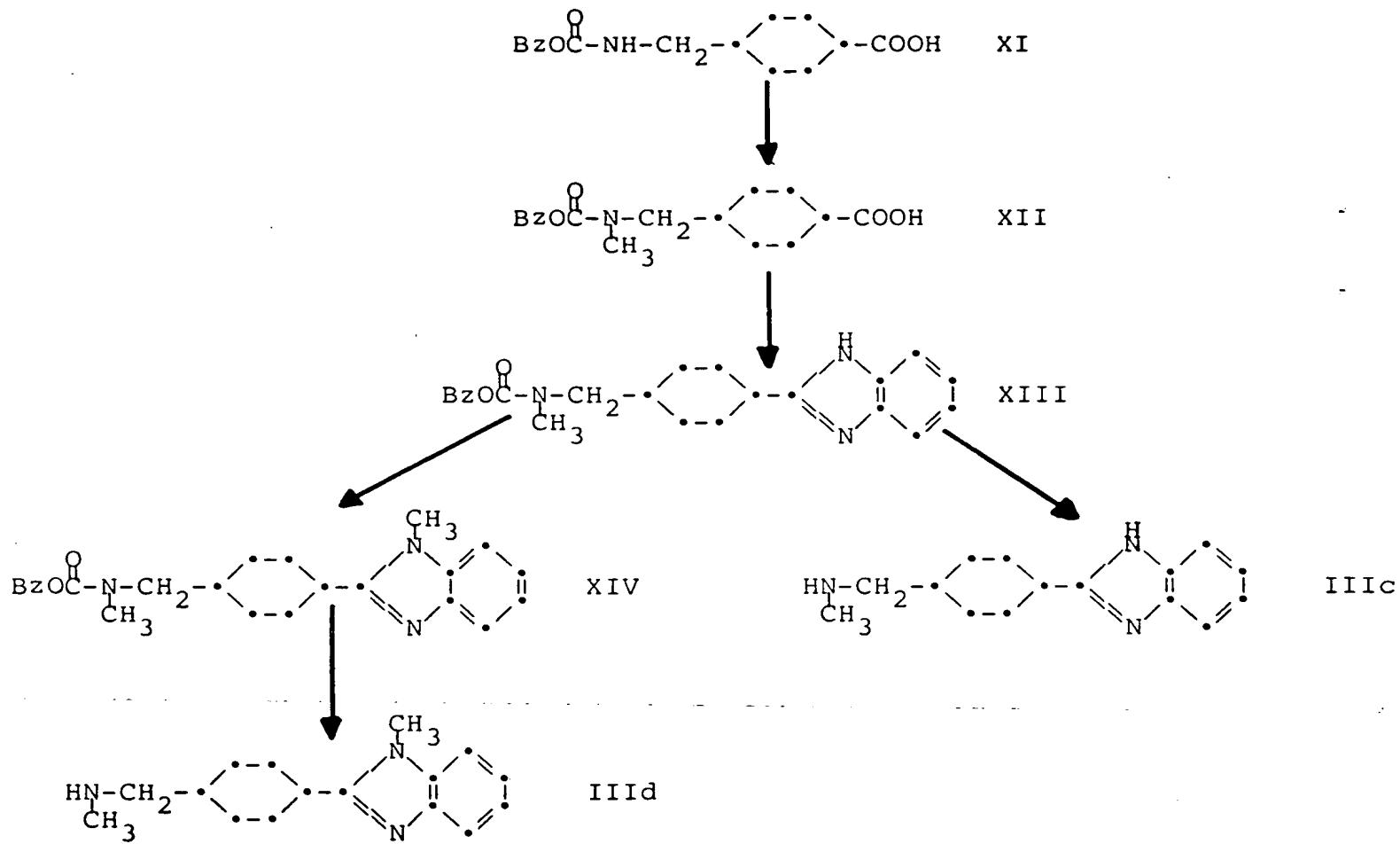
30

35

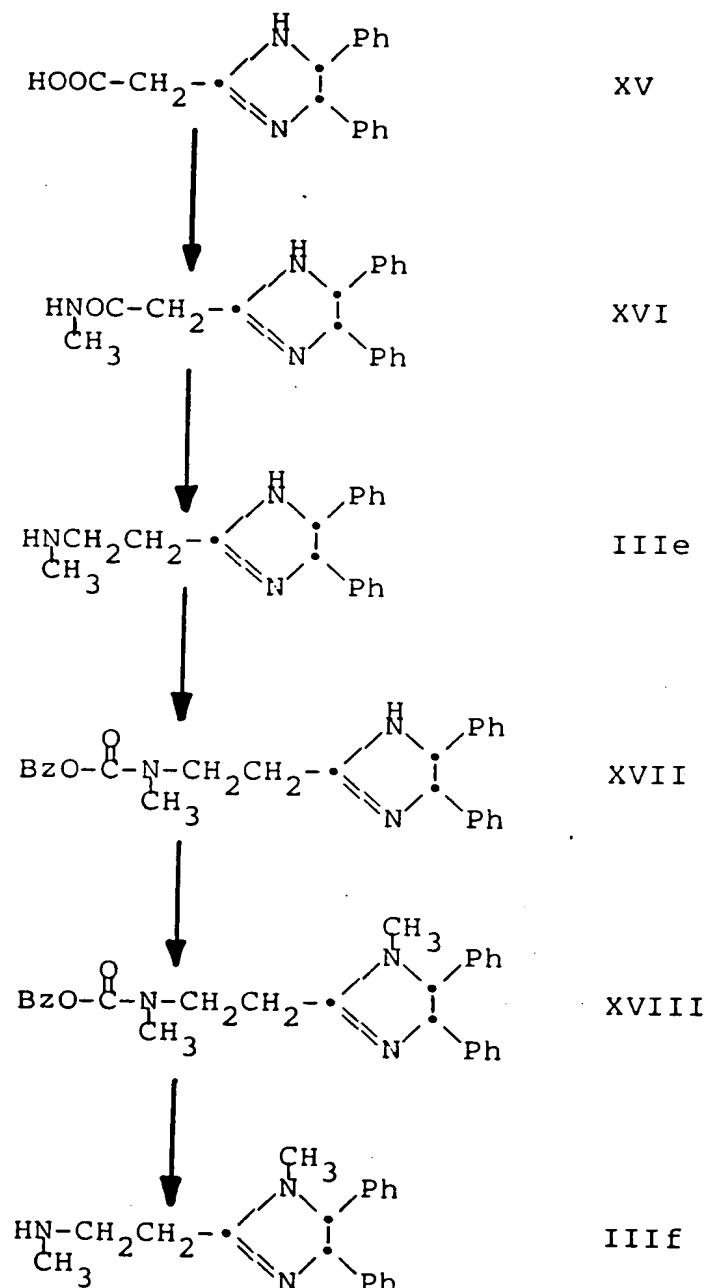
Schema I



Schema II



Schema III



Die Verbindungen der allgemeinen Formel I enthalten mindestens ein asymmetrisches Zentrum (2-Stellung) und können deshalb als optische Antipoden oder als Racemate vorliegen. Verbindungen der Formel I, die mehr als ein 5 asymmetrisches Zentrum enthalten, liegen in der durch die Formel I angegebenen relativen Konfiguration vor. Die Racemate der Formel I können nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Umsetzen mit einer optisch aktiven Säure und fraktionierte Kristallisation des erhaltenes 10 Salzes in die optischen Antipoden aufgetrennt werden.

Die Verbindung der Formel I besitzen eine ausgeprägte Calcium-antagonistische Wirkung und können deshalb als Arzneimittel verwendet werden, insbesondere für die 15 Bekämpfung bzw. Verhütung von Angina pectoris, Ischämie, Arrhythmien, Bluthochdruck und Herzinsuffizienz.

Die Calcium-antagonistische Wirkung sowie die blutdruck-senkenden Eigenschaften der erfindungsgemässen Verbindungen 20 können in den nachstehend beschriebenen Tests gezeigt werden:

A. <sup>3</sup>H-Desmethoxyverapamil-Bindungsbestimmungen:

Die Bestimmung wird an partiell-gereinigten Membranen 25 vom Meerschweinchen-Herz durchgeführt. Die Reaktionsmischung (0,3 ml) besteht aus 0,2-0,8 mg Membranprotein, 2,5 nM <sup>3</sup>H-Desmethoxyverapamil und verschiedenen Konzentrationen der Prüfsubstanzen. Die Inkubation dauert 120 Minuten bei 37°C und wird durch Verdünnung mit dem Inkubationspuffer 30 gestoppt; anschliessend erfolgt eine Filtration. Die filter-gebundene Radioaktivität wird mit einem Szintillationszähler gemessen. Spezifische Bindung (d.h. rezeptorgebundene) wird als die Differenz zwischen total- und unspezifisch-gebundener Radioaktivität definiert. Die unspezifische Bindung wird 35 in Gegenwart von einem Ueberschuss nichtradioaktiven Verapamils (10 µM) bestimmt.

Die Wirksamkeit (Potenz) einer Verbindung in diesem Test wird durch den IC<sub>50</sub>-Wert definiert. IC<sub>50</sub> ist die Substanzkonzentration (in Mol/l), die eine halb-maximale Inhibition der spezifischen <sup>3</sup>H-Desmethoxyverapamil-Bindung verursacht. Dieser Wert wird aus einer Konzentration-Bindungs-Kurve extrapoliert.

B. Isoliertes, perfundiertes Meerschweinchen-Herz nach Langendorff:

10

Meerschweinchen mit einem Gewicht von ungefähr 400 g werden mit Urethan (1 g/kg i.p.) betäubt, und das Herz wird rasch entfernt. Die Aorta wird kannuliert, und das Herz wird retrograd mit einer modifizierten Krebs-Henseleit-Lösung folgender Zusammensetzung in mM perfundiert: NaCl 114.7, KCl 4.7, MgSO<sub>4</sub> 1.2, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.5, NaHCO<sub>3</sub> 25, CaCl<sub>2</sub> 2.5 und Glukose 11.1. Die Lösung wird mit Oxycarbon (Gemisch von 95% Sauerstoff und 5% Kohlendioxyd) bei pH 7.3 und einer Temperatur von 37°C begast. Der Perfusionsdruck wird auf einem Wert von 90 cm H<sub>2</sub>O (8.83 kPa) konstantgehalten. Ein Miller-Mikrotipkatheter-Drucktransducer (PC-350) zur Messung des linksventrikulären Drucks wird in die linke Herzkammer eingeschoben. Der gesamte Koronararterienfluss wird in einen Trichter gesammelt und mit einem elektromagnetischen Flussmeter gemessen. Alle Messparameter werden auf einem Registrierapparat aufgezeichnet (Gould, Modell 2800). Nach einer 45-minütigen Adaptierung beginnt der Versuch. Substanzen werden mit einer Geschwindigkeit von 1% der gesamten Koronarflussrate infundiert. Eine komplette Konzentrations-Wirkungskurve ( $10^{-10}$  bis  $10^{-6}$  M) wird für jede Substanz erstellt. Die beiden wichtigsten Messparameter sind: (1) CBF: Coronary Blood Flow (in ml/min) - die Blutflussgeschwindigkeit durch die Koronararterien und (2) dp/dt: Rate of increase in left ventricular pressure (in mmHg/sec) - die Anstiegsgeschwindigkeit des linksventrikulären Druckes, als Mass für die Kontraktilitätskraft des Herzens; dieser Wert wird als % maximale Änderung vom

Ausgangswert ( $\Delta\%$ ) pro verabreicherter Dosis angegeben.

C. Hämodynamische Parameter am narkotisierten Hund:

5 Die 4 wichtigsten Messparameter (mit resp. Messeinheiten) der hämodynamischen Versuche sind: (1) CBF: Coronary Blood Flow (in ml/min) - die Blutflussgeschwindigkeit durch die Koronararterien; (2) HR: Heart Rate (in Schläge/min) - die Herzfrequenz; (3) BP: Blood Pressure (in mmHg) - der  
10 Blutdruck; und (4) dp/dt; Rate of increase in left ventricular pressure (in mmHg/sec) - die Anstiegsgeschwindigkeit des linksventrikulären Druckes, als Mass für die Kontraktilitätskraft des Herzens. Die Werte werden als % maximale Aenderung vom Ausgangswert ( $\Delta\%$ ) pro verabreichter Dosis  
15 angegeben.

Dadurch bekommt man nicht nur ein Gesamtbild der Substanzwirkung, sondern auch eine Abschätzung über die potentielle Selektivität für einen bestimmten Teil des  
20 Kreislaufsystems im ganzen Organismus. Nach Verabreichung eines Anästhetikums, wird der Hund intubiert und künstlich beatmet. Blut pH, pCO<sub>2</sub>, PO<sub>2</sub> und Hämoglobin werden mit einem Blut-Gas-Analysator ständig gemessen. Der Blutdruck (systolisch und diastolisch) wird mit einer Sonde in der  
25 Aorta abdominalis gemessen. Die Herzfrequenz wird mittels eines Tachometers erfasst, der vom Druckpuls ausgelöst wird. Für die anderen Messungen muss das Herz zuerst freigelegt werden, um eine Sonde in den linken Ventrikel (Herzkammer) für die Druckmessungen (dp/dt) einsetzen zu können. Der  
30 Coronarblutfluss wird mit einer Fluss-Sonde an der linken Coronararterie (descendens) gemessen.

Die in diesen Tests erhaltenen Resultate sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Tabelle

Verbindung	A $IC_{50}$ [M]	B		C				Dosis mg/kg i.v.
		CBF	$\Delta p/dt$	CBF $IC_{50}$ [M]	$\Delta \%$	HR $\Delta \%$	BP $\Delta \%$	
A	$1,3 \cdot 10^{-7}$	$4,7 \cdot 10^{-8}$	250	86	- 7	- 22	25	0,3
B	$6,3 \cdot 10^{-7}$	$5,0 \cdot 10^{-8}$	216	36	0	- 6	8	0,3
C	$2,1 \cdot 10^{-7}$	$1,7 \cdot 10^{-8}$	192	62	- 9	- 16	15	0,3
D	$3,2 \cdot 10^{-8}$	$1,1 \cdot 10^{-9}$	162	22	- 25	- 21	6	0,03
E	$1,0 \cdot 10^{-6}$	$1,0 \cdot 10^{-5}$	164	57	0	- 8	10	1
F	$3,4 \cdot 10^{-8}$	$2,8 \cdot 10^{-8}$	130	46	- 2	- 3	4	0,3
G	$1,5 \cdot 10^{-7}$	$1,8 \cdot 10^{-9}$	237	96	- 15	- 20	11	0,3
H	$2,8 \cdot 10^{-8}$	$2,4 \cdot 10^{-9}$	222	146	- 41	- 28	25	0,3
I	$1,0 \cdot 10^{-7}$	$2,2 \cdot 10^{-8}$	124	82	- 9	- 14	18	0,3

A = [1S,2S]-2-[2-[[3-(2-Benzimidazolyl)propyl]methylamino]-äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthylmethoxyacetat

B = [1S,2S]-2-[2-[[7-(2-Benzimidazolyl)heptyl]methylamino]-äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthalinol

C = [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-[2-[methyl-[5-(1-methyl-2-benzimidazolyl)pentyl]amino]-äthyl]-2-naphthylbutylcarbamat

D = [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-[2-[methyl-[6-(2-oxo-1-benzimidazolinyl)hexyl]amino]äthyl]-2-naphthylmethoxyacetat

E = [1S,2S]-2-[2-[[3-(2-Benzimidazolyl)propyl]methyl-N-oxidoamino]äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthylmethoxyacetat

F = [1S,2S]-2-[2-[[7-(1-Dodecyl-2-benzimidazolyl)heptyl]-methylamino]äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthylmethoxyacetat

G = [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-[2-[(1-methyl-4,5-diphenylimidazol-2-yl)propyl]methylamino]-äthyl]-2-naphthylmethoxyacetat

H = [1S,2S]-2-[2-[[5-(2-Benzthiazolyl)pentyl]methylamino]-äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthylmethoxyacetat

I = [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-[2-[(4-[(2-benzimidazolyl)methyl]benzyl)methylamino]äthyl]-2-naphthylmethoxyacetat

Die Verbindungen der Formel I können als Heilmittel, z.B. in Form pharmazeutischer Präparate, Verwendung finden. Die pharmazeutischen Präparate können oral, z.B. in Form von Tabletten, Lacktabletten, Dragées, Hart- und Weichgelatine-  
5 kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen, verabreicht werden. Die Verabreichung kann aber auch rektal, z.B. in Form von Suppositorien, oder parenteral, z.B. in Form von Injektionslösungen, erfolgen.

10 Zur Herstellung von Tabletten, Lacktabletten, Dragées und Hartgelatinekapseln können die Verbindungen der Formel I mit pharmazeutisch inerten, anorganischen oder organischen Excipienten verarbeitet werden. Als solche Excipienten kann man z.B. für Tabletten, Dragées und Hartgelatine-  
15 kapseln, Lactose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder deren Salze etc. verwenden.

Für Weichgelatinekapseln eignen sich als Excipienten z.B. vegetabile Oele, Wachse, Fette, halbfeste und flüssige  
20 Polyole etc.

Zur Herstellung von Lösungen und Sirupen eignen sich als Excipienten z.B. Wasser, Polyole, Saccharose, Invertzucker, Glukose etc.  
25

Für Injektionslösungen eignen sich als Excipienten z.B. Wasser, Alkohole, Polyole, Glycerin, vegetabile Oele etc.

Für Suppositorien eignen sich als Excipienten z.B.  
30 natürliche oder gehärtete Oele, Wachse, Fette, halbflüssige oder flüssige Polyole etc.

Die pharmazeutischen Präparate können daneben noch Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Stabilisierungs-  
35 mittel, Netzmittel, Emulgiermittel, Süßmittel, Färbemittel, Aromatisierungsmittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes, Puffer, Ueberzugsmittel oder Antioxidantien ent-

halten. Sie können auch noch andere therapeutisch wertvolle Stoffe enthalten.

Erfindungsgemäss kann man Verbindungen der allgemeinen  
5 Formel I bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von Angina pectoris, Ischämie, Arrhythmien, Bluthochdruck und Herzinsuffizienz verwenden. Die Dosierung kann innerhalb weiter Grenzen variieren und ist natürlich in jedem einzelnen Fall den individuellen Gegebenheiten anzupassen. Im allgemeinen  
10 dürfte bei oraler Verabreichung eine Tagesdosis von etwa 25 bis 150 mg einer Verbindung der allgemeinen Formel I angemessen sein, wobei aber die soeben angegebene obere Grenze auch überschritten werden kann, wenn sich dies als angezeigt erweisen sollte.

15

Die folgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung erläutern, sie jedoch in keiner Weise einschränken. Alle Temperaturen sind in Celsius Graden angegeben.

20

#### Beispiel 1

Ein Gemisch von 5,4 g (28,7 mMol) 2-[3-(Methylamino)-propyl]benzimidazol, 11,4 g (28,7 mMol) 2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1α-isopropyl-2β-naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat und 3,74 g (28,7 mMol) Hünig-Base wird 25 30 Minuten auf 120° erhitzt. Das Gemisch wird darauf auf Eiswasser gegossen und mit Methylenechlorid extrahiert. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel abgedampft, und der Rückstand an Silicagel 30 mit einem 6:1-Gemisch von Methylenchlorid und Methanol als Eluierungsmittel chromatographiert. Man erhält dabei 6,2 g (49%) [1S,2S]-2-[2-[[3-(2-Benzimidazolyl)propyl]methylamino]äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthalinol,  $[\alpha]_{589}^{20} = +41,2^\circ$  (c= 0,8%; Methanol).

35

Das als Ausgangsmaterial eingesetzte 2-[3-(Methylamino)-propyl]benzimidazol wurde wie folgt hergestellt:

- 22,8 g (91 mMol) 4-[1-(Benzylxy)-N-methylformamido]-  
5 buttersäure werden in 200 ml Tetrahydrofuran gelöst. Das  
Gemisch wird abgekühlt, und 13 ml (128 mMol) Triäthylamin  
und 12 ml (91,5 mMol) Chlorameisensäureisobutylester werden  
bei -15° zugetropft. Nach 2,5 Stunden werden 10,3 g (95  
mMol) o-Phenyldiamin in 85 ml Tetrahydrofuran bei -10°  
10 innerhalb von 30 Minuten zugegeben. Nach 1-stündigem Röhren  
bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel unter verminderter  
Druck abgedampft. Darauf wird Wasser zugegeben und mit  
Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit  
gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung und gesättig-  
15 ter wässriger Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen  
über Magnesiumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels erhält  
man 27,05 g eines Rohprodukts, welches an Silicagel mit  
Essigester als Eluierungsmittel chromatographiert wird.  
Dabei erhält man 20,1 g (71%) Benzyl [3-[(2-aminophenyl)car-  
20 bamoyl]propyl]methylcarbamat.

MS: M<sup>+</sup> 341.

- 20,1 g (59 mMol) Benzyl [3-[(2-aminophenyl)-carbamoyl]-  
propyl]methylcarbamat werden in 450 ml Toluol gelöst und mit  
25 7 g (37 mMol) p-Toluolsulfonsäure versetzt. Das Reaktionsge-  
misch wird danach während 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt,  
wobei das gebildete Wasser mittels eines Wasserabscheidens  
aus dem Reaktionsgemisch entfernt wird. Nach dem Eindampfen  
und Lösen des Rückstandes in Essigester wird zweimal mit  
30 gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung und zweimal  
mit gesättigter wässriger Kochsalzlösung gewaschen. Die  
organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und  
eingedampft. Chromatographie des Rohprodukts an Silicagel  
mit Essigester als Eluierungsmittel liefert 11 g (58%)  
35 Benzyl [3-(2-benzimidazolyl)propyl]methylcarbamat. Smp.  
83-86°.

11.0 g (34 mMol) Benzyl [3-(2-benzimidazolyl)propyl]-methylcarbamat werden in 150 ml Methanol in Gegenwart von 2.5 g Palladium auf Kohle (5%ig) als Katalysator mit Wasserstoff reduziert. Dabei erhält man 5.45 g (85%) 2-[3-(Methylamino)propyl]benzimidazol, Smp. 134-136°.

Beispiel 2

6.2 g (14.6 mMol) [1S,2S]-2-[2-[[3-(2-Benzimidazolyl)-  
10 propyl)methylamino]äthyl] -6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-  
-isopropyl-2-naphthalinol werden in 50 ml Chloroform gelöst.  
Dazu gibt man bei 0° 2.5 ml (15 mMol) N-Aethyldiisopropyl-  
amin und 5 ml (55 mMol) Methoxyacetylchlorid. Das Reaktions-  
gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und  
15 danach mit 100 ml 1N Natronlauge versetzt und mit Chloroform  
extrahiert. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat und  
Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand an Silicagel  
mit einem 6:1-Gemisch von Methylenechlorid und Methanol  
chromatographiert. Dabei werden 6.2 g eines Oels erhalten,  
20 welche in 30 ml Aethanol gelöst und mit 15 ml mit Chlorwas-  
serstoffsäure gesättigtem Aether versetzt werden. Darauf  
wird das Reaktionsgemisch eingedampft, und der Rückstand aus  
Aethanol/Diäthyläther kristallisiert. Man erhält dabei 5.4 g  
(65%) [1S,2S]-2-[2-[[3-(2-Benzimidazolyl)propyl)methyl-  
25 amino]äthyl] -6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-  
-2-naphthylmethoxyacetat-dihydrochlorid. Smp. 128°.

Beispiel 3

30 Ein Gemisch von 4.2 g (10.35 mMol) 2-(6-Fluor-1,2,3,4-  
-tetrahydro-2-hydroxy-1α-isopropyl -2β-naphthyl)äthyl-p-  
-toluolsulfonat und 4.5 g (20.7 mMol) 2-[5-(Methylamino)-  
pentyl]benzimidazol wird 30 Minuten auf 100° erhitzt. Danach  
werden zunächst 100 ml Chloroform, dann nach dem Abkühlen  
35 100 ml Aether und schliesslich 100 ml 1N wässrige Salzsäure  
zugegeben. Nach 30-minütigem Rühren des Reaktionsgemisches  
wird mit konzentrierter wässriger Natronlauge basisch

gestellt, und die organische Phase abdekantiert, getrocknet und eingedampft. Nach dem Chromatographieren an Silicagel mit einem 6:1-Gemisch von Methylenchlorid und Methanol erhält man 2.7 g (58.2%) [1S,2S]-2-[2-[[5-(2-Benzimidazolyl)pentyl]methylamino]äthyl] -6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthalinol,  $[\alpha]_{589}^{20} = +36.8^\circ$  (c= 0.25; Methanol).

Beispiel 4

10

6 g (13.2 mMol) [1S,2S]-2-[2-[[5-(2-Benzimidazolyl)pentyl]methylamino]äthyl] -6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthalinol, 20 ml Methoxyessigsäureanhydrid und 1.05 g (13.3 mMol) Pyridin werden unter Röhren auf 70° erhitzt. Nach 2 Stunden wird abgekühlt und mit 500 ml 3N Natronlauge und 500 ml Methylenchlorid versetzt und kräftig gerührt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in Aethanol gelöst und mit 16 ml mit Chlorwasserstoffsäure gesättigtem 20 Aether versetzt. Nach dem Eindampfen und Kristallisieren aus Aethanol/Aether erhält man 6.2 g (78.5%) [1S,2S]-2-[2-[[5-(2-Benzimidazolyl)pentyl]methylamino]äthyl] -6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl -2-naphthylmethoxyacetat-dihydrochlorid, Smp. 196-198°.

25

Beispiel 5

In analoger Weise wie in den Beispielen 1 und 3 beschrieben wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:  
30

- Ausgehend von 2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy- $\alpha$ -isopropyl -2 $\beta$ -naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat und 2-[4-(Methylamino)butyl]benzimidazol das [1S,2S]-2-[2-[[4-(2-Benzimidazolyl)butyl]methylamino]äthyl] -6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthalinol,  
35 MS: M<sup>+</sup> 437;

- ausgehend von 2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-  
-1 $\alpha$ -isopropyl-2 $\beta$ -naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat und  
2-[7-(Methylamino)heptyl]benzimidazol das [1S,2S]-2-[2-  
-[7-(2-Benzimidazolyl)heptyl]methylamino]äthyl]  
5 - 6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthalinol  
-dihydrochlorid,  $[\alpha]_{589}^{20} = +32,9^\circ$  (c= 1%;  
Methanol);
  
- ausgehend von 2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-  
10 - 1 $\alpha$ -isopropyl-2 $\beta$ -naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat und  
2-[11-(Methylamino)undecyl]benzimidazol das [1S,2S]-2-  
-[2-[11-(2-Benzimidazolyl)undecyl]methylamino]äthyl]  
- 6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthalinol;
  
- 15 - ausgehend von 2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-  
- 1 $\alpha$ -isopropyl-2 $\beta$ -naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat und  
5,6-Dimethyl-2-[7-(methylamino)heptyl]benzimidazol das  
[1S,2S]-2-[2-[7-(5,6-Dimethyl-2-benzimidazolyl)-  
heptyl]methylamino]äthyl] -6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-  
20 - isopropyl-2-naphthalinol,  $[\alpha]_{589}^{20} = +33,6^\circ$  (c= 0.5%; Methanol);
  
- ausgehend von 2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-  
- 1 $\alpha$ -isopropyl-2 $\beta$ -naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat und  
25 - 2-[5-(Dodecylamino)pentyl]benzimidazol das [1S,2S]-2-[2-  
-[5-(2-Benzimidazolyl)pentyl]dodecylamino]äthyl]  
- 6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthalinol.  
MS: M<sup>+</sup> 606;
  
- 30 - ausgehend von 2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-  
- 1 $\alpha$ -isopropyl-2 $\beta$ -naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat und  
2-[7-(Methylamino)heptyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin das  
[1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-[2-[7-  
-(1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)heptyl]methylamino]äthyl]  
35 - 2-naphthalinol, MS: M<sup>+</sup> 480.

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Benzimidazolderivate wurden in analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben hergestellt.

5

Beispiel 6

In analoger Weise wie in den Beispielen 2 und 4 beschrieben wurden durch Methoxyacetylierung der entsprechenden Hydroxyderivate die folgenden Verbindungen hergestellt:

10

- [1S,2S]-2-[2-[[4 -(2-Benzimidazolyl)butyl]methylamino]-äthyl]-6-fluor -1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthylmethoxyacetat-dihydrochlorid,  
[ $\alpha$ ]<sub>589</sub><sup>20</sup> = +28,6° (c = 1%; Methanol);

15

- [1S,2S]-2-[2-[[7 -(2-Benzimidazolyl)heptyl]methylamino]-äthyl]-6-fluor -1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthylmethoxyacetat-dihydrochlorid,  
[ $\alpha$ ]<sub>589</sub><sup>20</sup> = +25,4° (c = 1%; Methanol);

20

- [1S,2S]-2-[2-[[11 -(2-Benzimidazolyl)undecyl]methylamino]äthyl]-6-fluor -1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthylmethoxyacetat-dihydrochlorid,  
[ $\alpha$ ]<sub>589</sub><sup>20</sup> = +23,7° (c = 1%; Methanol);

25

- [1S,2S]-2-[2-[[7 -(5,6-Dimethyl-2-benzimidazolyl)heptyl]methylamino]äthyl] -6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthylmethoxyacetat-hydrochlorid,  
(1:1.85). [ $\alpha$ ]<sub>589</sub><sup>20</sup> = +26,5° (c = 1%; Methanol);

30

- [1S,2S]-2-[2-[[5 -(2-Benzimidazolyl)pentyl]dodecylamino]äthyl] -6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthylmethoxyacetat-dihydrochlorid,  
[ $\alpha$ ]<sub>589</sub><sup>20</sup> = +22,0° (c = 0,25%; Methanol);

35

- [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl -2-[2-[[7-(1H-imidazo[4,5-c]pyridin -2-y1)heptyl]methyl-

amino]äthyl]-2-naphthylmethoxyacetat -dihydrochlorid.  
Smp. 112-115°.

Beispiel 7

5

0.79 g (3.8 mMol) 2-[3-(Methylamino)propyl]benzthiazol,  
1.54 g (3.8 mMol) 2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-  
-1α-isopropyl-2β-naphthyl)äthyl]-p-toluolsulfonat und  
0.49 g (3.8 mMol) Hünig-Base werden 2,5 Stunden bei 120°  
10 gerührt. Nach dem Abkühlen und Lösen des Niederschlags mit  
wenig Methylenechlorid wird die Reaktionslösung an Silicagel  
mit einem 12:1-Gemisch von Methylenechlorid und Methanol  
chromatographiert. Dabei erhält man 1.12 g (76%) [1S,2S]-2-  
-[2-[[3-(2-Benzthiazolyl)propyl)methylamino]äthyl]-6-fluor-  
15 -1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthalinol, MS: M<sup>+</sup> 440.

In analoger Weise wie oben beschrieben wurden die  
folgenden Verbindungen hergestellt:

20 - Ausgehend von 2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-  
-1α-isopropyl-2β-naphthyl)äthyl]-p-toluolsulfonat und  
2-[5-(Methylamino)pentyl]benzthiazol das [1S,2S]-2-[2-  
-[[5-(2-Benzthiazolyl)pentyl)methylamino]äthyl]-  
-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthalinol,  
25 MS: M<sup>+</sup> 468;

- ausgehend von 2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-  
-1α-isopropyl-2β-naphthyl)äthyl]-p-toluolsulfonat und  
2-[7-(Methylamino)heptyl]benzthiazol das [1S,2S]-2-[2-  
-[[7-(2-Benzthiazolyl)heptyl)methylamino]äthyl]-  
-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthalinol.  
MS: M<sup>+</sup> 496.

Das als Ausgangsstoff eingesetzte 2-[3-(Methylamino)-  
35 propyl]benzthiazol wurde wie folgt hergestellt:

5.0 g (19.9 mMol) 4-[1-(Benzylxy)-N-methylformamido]-buttersäure werden in 175 ml Tetrahydrofuran gelöst. Zu der auf -20° gekühlten Lösung werden 2.95 ml (2.1 g; 24 mMol) Triäthylamin und 2.95 ml (22 mMol) Chlorameisensäureiso-

5 butylester gegeben. Das Reaktionsgemisch wird danach 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Dann werden 2.45 g (19.6 mMol) 2-Aminothiophenol zugegeben und das Reaktionsgemisch 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Darauf werden 250 ml Wasser zugegeben und wird mit Essigester extrahiert.

10 Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und unter verminderterem Druck eingedampft. Nach Chromatographie an Silicagel unter Verwendung eines 1:1-Gemisches von Essigester und Hexan erhält man 1.7 g (25,1%) Benzyl [3-(2-benzthiazolyl)propyl]methylcarbamat als Oel. MS: M<sup>+</sup>

15 340.

1.7 g (4.99 mMol) Benzyl [3-(2-benzthiazolyl)propyl]-methylcarbamat werden in 40%igem Bromwasserstoff in Essigsäure bei 0° gelöst und 20 Stunden bei Raumtemperatur

20 gerührt. Darauf werden 60 ml Aether zugegeben, und nach 1.5 Stunden der gebildete Niederschlag abfiltriert. Nach Waschen des kristallinen Niederschlags mit Aether und Trocknen erhält man 1.71 g (93,1%) 2-[3-(Methylamino)-propyl]benzthiazol-dihydrobromid, Smp. 196-197°.

25

In analoger Weise wie oben beschrieben wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

- 30
- 2-[5-(Methylamino)pentyl]benzthiazol, MS: M<sup>+</sup> 234;
  - 2-[7-(Methylamino)heptyl]benzthiazol, MS: M<sup>+</sup> 262.

Beispiel 8

35 1.12 g (2.54 mMol) [1S,2S]-2-[2-[[3-(2-Benzthiazolyl)-propyl]methylamino]äthyl] -6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthalinol werden in 0.2 g Pyridin gelöst.

Dazu werden 5 ml Methoxyessigsäureanhydrid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden auf 60° erwärmt. Danach gibt man 100 ml 1N Natronlauge bei 0° zu und extrahiert mit 100 ml Essigester. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter verminderter Druck eingedampft. Der Rückstand wird an Silicagel unter Verwendung eines 30:1-Gemisches von Methylenechlorid und Methanol chromatographiert. Man erhält dabei 0,9 g eines ölichen Produktes, welches in Essigester gelöst und mit 2 ml mit Chlorwasserstoffsäure gesättigtem Aether versetzt wird. Nach dem Eindampfen auf 20 ml werden 40 ml Aether zugeführt und das Reaktionsgemisch 1 Stunde gerührt. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet. Man erhält dabei 0,9 g (64,5%) [1S,2S]-2-[2-[[3-(2-Benzthiazolyl)-propyl]methylamino]äthyl] -6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl -2-naphthylmethoxyacetat-dihydrochlorid, Smp. 130-134°.

In analoger Weise wie oben beschrieben wurden durch Methoxyacetylierung der entsprechenden Hydroxyderivate die folgenden Verbindungen hergestellt:

- [1S,2S]-2-[2-[[5 -(2-Benzthiazolyl)pentyl]methylamino]-äthyl] -6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl -2-naphthylmethoxyacetat-hydrochlorid (5:8),  
25  $[\alpha]_{589}^{20} = +27.4^\circ$  (c= 0,5%; Methanol);
- [1S,2S]-2-[2-[[7 -(2-Benzthiazolyl)heptyl]methylamino]-äthyl] -6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl -2-naphthylmethoxyacetat-hydrochlorid (4:5),  
30  $[\alpha]_{589}^{20} = +25.8^\circ$  (c= 1%; Methanol).

Beispiel 9

- 35 In analoger Weise wie in den Beispielen 1 und 4 beschrieben wurde ausgehend von der (S)-6-[1-(Benzylxy)-N-methylformamido]heptansäure via das [1S,2S]-2-[2-[[S]-5

-(2-Benzimidazolyl)-1-methylpentyl]methylaminoäthyl]-  
-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthalinol das  
[1S,2S]-2-[2-[[[(S)-5 -(2-Benzimidazolyl)-1-methylpentyl]-  
methylaminoäthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl  
5 -2-naphthylmethoxyacetat-dihydrochlorid hergestellt.  
[ $\alpha$ ]<sub>589</sub><sup>20</sup> = +20,0° (c = 0,7%; Methanol).

Die als Ausgangsstoff eingesetzte (S)-6-[1-(Benzylxy)-  
-N-methylformamido]heptansäure wurde wie folgt hergestellt:  
10

200 g (1,39 Mol) 6-Oxoheptansäure werden in 1,2 l  
Methylenchlorid gelöst. Bei -20° werden 14 ml konzentrierte  
Schwefelsäure zugegeben. Dann kondensiert man bei -40° 0,6 l  
(6,3 Mol) Isobutylen und lässt es darauf in den Reaktions-  
15 kolben destillieren. Danach lässt man das Reaktionsgemisch  
6 Tage bei Raumtemperatur unter Rückfluss des Reagens  
reagieren. Danach gibt man einen Liter gesättigte wässrige  
Natriumbicarbonatlösung unter Rühren zu. Die wässrige Phase  
wird mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organi-  
20 schen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und  
unter verminderem Druck eingedampft. Dabei erhält man  
268,0 g (1,338 Mol; 96,4%) tert.-Butyl-6-oxoheptanoat,  
welche zusammen mit 162,1 g (1,338 Mol) (S)-(-)-1-Phenyl-  
äthylamin und 5,8 g (30,5 mMol) p-Toluolsulfonsäure in 1,9 l  
25 Toluol unter gleichzeitiger Wasserabscheidung 12 Stunden zum  
Rückfluss erhitzt werden. Nach dem Eindampfen des Lösungs-  
mittels erhält man 395,5 g (1,3 Mol; 97,4%) tert.-Butyl-  
-(E/Z)-6-[[[(R)- $\alpha$ -methylbenzyl]imino]heptanoat, welche in  
7 l Methanol gelöst werden. Dazu gibt man 43 g Raney-Nickel  
30 und hydriert bei 10 bar während 24 Stunden. Danach filtriert  
man und dampft das Lösungsmittel ein. Die erhaltenen 378,5 g  
eines Oels werden in 1,1 l Essigester gelöst und bei 0° mit  
130 ml 10N äthanolisches Salzsäure versetzt. Nach 1-stündi-  
gem Rühren bei 0° werden die gebildeten Kristalle abfil-  
35 triert und getrocknet. Durch dreimaliges Umkristallisieren  
der erhaltenen 282 g Kristalle aus Essigester erhält man  
172,7 g (38,9%) tert.-Butyl-(S)-6-[[[(S)- $\alpha$ -methylbenzyl]-

amino]hexanoat -hydrochlorid, Smp. 154-156°.

160 g (0,648 Mol) des obigen Hydrochlorids werden in  
2,4 l Aethanol gelöst und in Gegenwart von 20 g Palladium  
5 auf Kohle (5%ig) bei 10 bar hydriert. Nach dem Abfiltrieren  
des Katalysators wird das Lösungsmittel eingedampft, und der  
Rückstand aus 560 ml Essigester und 240 ml Hexan kristalli-  
siert. Man erhält dabei 101 g (90,8%) tert.-Butyl(S)-6-  
-aminoheptanoat-hydrochlorid, Smp. 107-109°.

10

89 g (374 mMol) tert.-Butyl(S)-6-aminoheptanoat-hydro-  
chlorid werden in 1,3 l Methylenchlorid gelöst. Die Lösung  
wird mit Chlorwasserstoffsaure gesättigt und 4 Stunden zum  
Rückfluss erhitzt. Nach Abfiltrieren und Trocknen des  
15 gebildeten Niederschlags erhält man 60,8 g (89,5%) (S)-6-  
-Aminoheptansäure-hydrochlorid, Smp. 157-160°.

Zu 30 g (166 mMol) (S)-6-Aminoheptansäure-hydrochlorid  
in 57 ml Wasser gibt man 57 ml 4N wässrige Natronlauge und  
20 tropft danach gleichzeitig bei 10° 92 ml 4N wässrige Natron-  
lauge und 42 ml (294 mMol) Chlorameisensäurebenzylester so  
zu, dass der pH-Wert immer zwischen 10 und 12 liegt. Nach  
dem Ausfallen des Rohprodukts wird weitere 2 Stunden bei 0°  
gerührt. Danach werden 300 ml Wasser zugefügt, und das  
25 Reaktionsgemisch mit Aether extrahiert. Die wässrige Phase  
wird dann mit 20 ml konzentrierter Salzsäure angesäuert und  
mit Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridphase  
wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Die  
erhaltenen Kristalle werden aus Chloroform/Hexan umkristal-  
30 lisiert, wobei man 33,1 g (72%) (S)-6-[1-(Benzylxy)-  
formamido]heptansäure erhält, Smp. 82-83°.

Zu einer Suspension von 3,05 g 55%igem Natriumhydrid (70  
mMol) in 200 ml Dimethylformamid gibt man 6,5 g (23 mMol)  
35 (S)-6-[1-(Benzylxy)formamido]heptansäure zu und lässt  
30 Minuten bei 40° reagieren. Danach werden 13 g (90 mMol)  
Methyljodid zugetropft, und das Reaktionsgemisch 1 Stunde

auf 70° erhitzt. Nach dem Eindampfen des Lösungsmittels werden 120 ml 1N wässrige Natronlauge und 120 ml Aethanol zugegeben, und das Reaktionsgemisch 30 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Danach wird auf die Hälfte eingedampft, 100 ml gesättigte wässrige Natriumbicarbonatlösung zugegeben und mit Essigester extrahiert. Die wässrige Phase wird angesäuert und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (5 g) wird an Silicagel mit einem 12:1-Gemisch von Methylenchlorid und Methanol chromatographiert, wobei man 3.5 g (52.2%) (S)-6-[1-(Benzylxy)-N-methylformamido]-heptansäure erhält, MS: M<sup>+</sup> 293.

Beispiel 10

15

Ein Gemisch von 1.4 g (3.33 mMol) 2-[[1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-methoxy-2-naphthyl]äthyl-p-toluolsulfonat und 1.63 g (6.66 mMol) 2-[7-(Methylamino)-heptyl]benzimidazol wird 30 Minuten auf 100° erhitzt. Das Gemisch wird danach auf 100 ml Wasser gegossen und mit 100 ml Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, und unter verminderter Druck eingedampft, und der Rückstand an Silicagel mit einem 6:1-Gemisch von Methylenchlorid und Methanol chromatographiert. Man erhält dabei ein gelbliches Öl (1 g), welches in 20 ml Aethanol gelöst und mit 2 ml mit Chlorwasserstoffsäure gesättigtem Aether versetzt wird. Dann wird unter verminderter Druck eingedampft, und der Rückstand aus Essigester/Aethanol/Aether kristallisiert und getrocknet, wobei man 0.7 g (37.2%) [1S,2S]-2-[2-[[7-(2-Benzimidazolyl)-heptyl)methylamino]äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-methoxynaphthalinol-dihydrochlorid erhält, Smp. 179-181°.

35

Das als Ausgangsmaterial eingesetzte 2-[[1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-methoxy-2-naphthyl]äthyl-

-p-toluolsulfonat wurde wie folgt hergestellt:

Ein Gemisch von 5,04 g (20 mMol) 6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1 $\alpha$ -isopropyl-2 $\beta$ -naphthyläthanol, 6,13 g (22 mMol) Triphenylchlormethan und 50 ml Pyridin wird 5 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird danach auf 500 ml Eiswasser gegossen und mit 400 ml Aether extrahiert. Die Aetherextrakte werden mit 400 ml 1N wässriger Salzsäure, 400 ml gesättigter wässriger Natriumbi-10 carbonatlösung und 400 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird der Aether unter vermin- dertem Druck abgedampft. Man erhält 8,25 g (83%) [1S,2S]-6- Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-[2-(trityloxy)-äthyl]-2-naphthalinol. 8 g (16,2 mMol) dieser Verbindung 15 werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei -20° mit frisch zubereiteten 35,6 mMol Lithiumdiisopropylamid ver- setzt. Danach werden 9,2 g (64,8 mMol) Methyljodid zuge- geben, und das Reaktionsgemisch 20 Stunden bei Raumtempera- tur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser 20 gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungs- mittel unter vermindertem Druck abgedampft. Nach dem Chroma- tographieren an Silicagel unter Verwendung eines 1:2-Ge- misches von Methylenchlorid und Hexan und Umkristallisation 25 aus Hexan erhält man 4,15 g (54,7%) [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4- tetrahydro-1-isopropyl-2-methoxy-2-[2-(trityloxy)äthyl]- naphthalinol, Smp. 132-134°.

4,15 g (8,16 mMol) der obigen Verbindung werden mit 30 15 ml mit Chlorwasserstoffsäure gesättigtem Aether bei 0° 2 Stunden stehengelassen. Nach dem Eindampfen des Lösungs- mittels und Chromatographieren des Rückstandes an Silicagel unter Verwendung eines 1:2-Gemisches von Essigester und Hexan erhält man 1,0 g (47%) [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetra-35 hydro-1-isopropyl-2-methoxy-2-naphthyläthanol,  
[ $\alpha$ ]<sub>589</sub><sup>20</sup> = +65,6° (c= 0,25%; Methanol).

0,98 g (3,7 mMol) [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-methoxy-2-naphthyläthanol werden in 6 ml Pyridin gelöst und bei 0° 1 Stunde mit 1,06 g (5,6 mMol) Toluol-4-sulfochlorid reagieren gelassen. Das Reaktionsgemisch wird danach auf 100 ml Wasser gegossen und mit 200 ml Aether extrahiert. Der Aetherextrakt wird mit 100 ml 1N wässriger Salzsäure, 100 ml gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung und 100 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung über Magnesiumsulfat und Eindampfen des Lösungsmittels erhält man 1,50 g (97,4%) 2-[[1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-methoxy-2-naphthyl]äthyl-p-toluolsulfonat.  
[ $\alpha$ ]<sub>589</sub><sup>20</sup> = +42,6° (c = 0,5%; Methanol).

15

Beispiel 11

Eine Suspension von 436 mg (10 mMol) 55%igem Natriumhydrid in 20 ml Tetrahydrofuran werden 2,0 g (4,43 mMol) [1S,2S]-2-[2-[[5-(2-Benzimidazolyl)pentyl]methylamino]äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthalinol gelöst in 30 ml Tetrahydrofuran gegeben. Nach 45-minütigem Rühren bei Raumtemperatur werden 1,42 g (10 mMol) Methyljodid zugegeben. Nach einer weiteren Stunde werden Wasser und Methylenchlorid zugegeben, und das Reaktionsgemisch kräftig geschüttelt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Silicagel mit einem 6:1-Gemisch von Methylenchlorid und Methanol chromatographiert, wobei man 1,2 g (60%) [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-[2-[methyl-[5-(1-methyl-2-benzimidazolyl)pentyl]amino]äthyl]-2-naphthalinol erhält. MS: M<sup>+</sup> 465.

In analoger Weise wie oben beschrieben wurde durch Umsetzen mit Dodecyljodid das [1S,2S]-2-[2-[[7-(1-Dodecyl-2-benzimidazolyl)heptyl]methylamino]äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthalinol hergestellt.

Beispiel 12

Ein Gemisch von 1,2 g (2,58 mMol) [1S,2S]-6-Fluor-  
-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-[2-[methyl-[5-(1-methyl-2  
5 -benzimidazolyl)pentyl]amino]äthyl]-2-naphthalinol, 206 mg  
(2,6 mMol) Pyridin und 4 ml Methoxyessigsäureanhydrid wird  
2 Stunden auf 70° erhitzt. Danach gibt man 100 ml 3N  
wässrige Natronlauge zu und extrahiert mit 100 ml Methylen-  
chlorid. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat  
10 getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird an Silicagel  
unter Verwendung eines 15:1-Gemisches von Methylenchlorid  
und Methanol chromatographiert. Die erhaltenen 550 mg eines  
Oels werden in 50 ml Essigester gelöst und mit 1 ml mit  
Chlorwasserstoffsäure gesättigtem Aether versetzt. Nach dem  
15 Eindampfen des Lösungsmittels kristallisiert man aus Essig-  
ester/Aether, wobei man 600 mg (41%) [1S,2S]-6-Fluor-  
-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-[2-[methyl-[5-(1-methyl-2  
-benzimidazolyl)pentyl]amino]äthyl]-2-naphthylmethoxyacetat  
-dihydrochlorid erhält. Smp. 203-205°.

20

In analoger Weise wie oben beschrieben wurde das  
[1S,2S]-2-[2-[[7-(1-Dodecyl-2-benzimidazolyl)heptyl]methyl-  
amino]äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-  
-2-naphthylmethoxyacetat-dihydrochlorid hergestellt,  
25  $[\alpha]_{589}^{20} = +20,4^\circ$  (c = 0,9%; Methanol).

Beispiel 13

0,425 g (1 mMol) [1S,2S]-2-[2-[[3-(-2-Benzimidazolyl)-  
30 propyl)methylamino]äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-  
-isopropyl-2-naphthylmethoxyacetat werden in 60 ml Methanol  
gelöst und anschliessend mit 10 ml 6%igem Wasserstoffperoxyd  
und 50 mg (0,15 mMol) Natriumwolframat versetzt. Nach  
20-stündigem Rühren bei Raumtemperatur gibt man 100 mg  
35 Platin auf Kohle (5%ig) in 2 ml Wasser zu und röhrt eine  
weitere Stunde. Darauf filtriert man, konzentriert das  
Filtrat, verdünnt mit wenig Methylenchlorid, und chromato-

graphiert das Gemisch an Silicagel mit einem 15:1-Gemisch von Methylenchlorid und Methanol als Eluierungsmittel. Man erhält dabei 0,18 g (35,2%) eines ersten Diastereomeren von

[1S,2S]-2-[2-[[3-(2-Benzimidazolyl)propyl]methyl-N-oxido-

5 amino]äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthylmethoxyacetat mit einem  $R_f$ -Wert von 0,33,

[ $\alpha$ ]<sub>589</sub><sup>20</sup> = +39,4° (c= 0,5%; Methanol), und 0,276 g

(54%) eines zweiten Diastereomeren der genannten Verbindung mit einem  $R_f$ -Wert von 0,26 (Methylenchlorid/Methanol 6:1),

10 [ $\alpha$ ]<sub>589</sub><sup>20</sup> = +34,8° (c= 0,5%; Methanol).

#### Beispiel 14

5.0 g (12,3 mMol) 2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-

15 -hydroxy-1a-isopropyl-2B-naphthyläthyl-p-toluolsulfonat

und 4,0 g (24,6 mMol) 2-Methylaminobenzthiazol werden

30 Minuten auf 120° erhitzt. Danach werden 50 ml eines

12:1-Gemisches von Methylenchlorid und Methanol zugegeben,

und das Reaktionsgemisch mittels Säulenchromatographie an

20 Silicagel unter Verwendung eines 1:1-Gemisches von Hexan und

Essigester als Eluierungsmittel gereinigt und isoliert. Man

erhält auf diese Weise 3,22 g (65,7%) [1S,2S]-2-[2-[(2-

Benzthiazolyl)methylamino]äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthalinol, Smp. 102-103°.

25

#### Beispiel 15

6,1 g (15 mMol) [1S,2S]-2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-

-hydroxy-1-isopropyl-2-naphthyläthyl-p-toluolsulfonat und

30 6,8 g (30 mMol) 1-[2-(Methylamino)äthyl]-2-benzimidazolinon-

-hydrochlorid werden in einem Gemisch von 30 ml Dimethyl-

formamid und 30 ml N-Aethyldiisopropylamin 4,5 Stunden bei

130° gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 600 ml Eiswasser

gegossen und mit 700 ml Methylenchlorid extrahiert. Der

35 Extrakt wird mit Wasser gewaschen, über Kaliumcarbonat

getrocknet und eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wird an 150 g Silicagel mit Methylenchlorid und 0-10% Isopropanol

als Eluierungsmittel chromatographiert, wobei man 5,2 g (72%) 1-[2-[[2-[[1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1-isopropyl-2-naphthyl]äethyl]methylamino]äethyl] -2-benzimidazolinon als Oel erhält.

5

Das als Ausgangsmaterial eingesetzte 1-[2-(Methylamino)-äethyl]-2-benzimidazolinon-hydrochlorid wurde wie folgt hergestellt:

10 Zu 24,8 g (150 mMol) 2-(N-Benzyl-N-methylamino)äthanol, gelöst in 250 ml abs. Tetrahydrofuran werden bei 0-5° 93,8 ml (150 mMol) einer n-Butyllithium-Lösung (ca. 1,6M in Hexan) getropft. Nach 15-minütigem Rühren bei 0° werden 11,7 ml (150 mMol) Methansulfochlorid in 50 ml Tetrahydro-15 furan bei einer Temperatur zwischen 0 und 5° zugetropft, und das Reaktionsgemisch 30 Minuten bei 0° gerührt.

5,8 g (133 mMol) einer 55%igen Natriumhydrid-Dispersion in Mineralöl werden mit Hexan ölfrei gewaschen und in 40 ml 20 Dimethylformamid suspendiert. Anschliessend werden 23,1 g (132,5 mMol) 1-(1-Methylvinyl)benzimidazolin-2-on in 90 ml Dimethylformamid bei Raumtemperatur zugetropft, und das Reaktionsgemisch 15 Minuten weiter gerührt.

25 Dieses Reaktionsgemisch wird bei 0° zu der weiter oben beschriebenen Reaktionslösung getropft. Danach wird auf 70° erwärmt und 3 Stunden gerührt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch auf 1 l Eiswasser gegossen und mit 600 ml Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser 30 gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wird an 500 g Silicagel mit Methylenchlorid und 0-5% Isopropanol als Eluierungsmittel chromatographiert, wobei man 26,8 g (63%) 1-(1-Methylvinyl)-3-[2-(N-benzyl-N-methylamino)äethyl] -2-benzimidazolinon als 35 Oel erhält.

26,5 g (82,5 mMol) der oben genannten Verbindung werden in 265 ml Aethanol gelöst, unter Rühren mit 26,5 ml konzentrierter wässriger Salzsäure versetzt und 1 Stunde zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches auf  
5 5° kristallisiert 1-[2-(N-Benzyl-N-methylamino)äthyl]-2-benzimidazolinon in Form des Hydrochlorids aus, Smp. 107-109°; Ausbeute 24,2 g (92%).

22,9 g (72 mMol) 1-[2-(N-Benzyl-N-methylamino)äthyl]  
10 -2-benzimidazolinon-hydrochlorid werden in 250 ml Methanol gelöst, mit 2,5 g Palladium auf Kohle (10%ig) versetzt und 90 Minuten bei Raumtemperatur hydriert. Der nach dem Filtrieren und Einengen erhaltene Rückstand wird aus Methanol/Aether umkristallisiert, wobei man 15,5 g (94%)  
15 1-[2-(Methylamino)äthyl]-2-benzimidazolinon-hydrochlorid erhält, Smp. 177-180°.

Beispiel 16

20 4,57 g (10,7 mMol) 1-[2-[[2-[[1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy -1-isopropyl-2-naphthyl]äthyl]methylamino]äthyl] -2-benzimidazolinon werden in 15 ml Methylenchlorid gelöst, mit 2,2 ml Pyridin und 7,0 g (43 mMol) Methoxyessigsäureanhydrid versetzt und 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird unter Eiskühlung mit 30 ml 3N Natronlauge versetzt und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch auf 400 ml Eiswasser gegossen und mit 600 ml Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und eingeengt. Dabei erhält man 6,9 g eines Oels (N,O-diacyliertes Produkt), welche in 30 ml Methanol gelöst und bei Raumtemperatur mit 11,5 ml 1N wässriger Natronlauge versetzt werden. Nach 30-minütigem Rühren wird das Gemisch auf 400 ml Eiswasser gegossen und  
25 mit 600 ml Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet, eingedampft, mit einem Aequivalent Chlorwasserstoffsäure in  
30  
35

Methanol versetzt, erneut eingedampft und schliesslich aus Methanol/Aether umkristallisiert. Dabei erhält man 3,9 g (72%) [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-[2-[methyl[ -2-(2-oxo-1-benzimidazolinyl)äthyl]amino]äthyl]  
5 -2-naphthylmethoxyacetat-hydrochlorid, Smp. 130-133°  
(Zers.);  $[\alpha]_D^{20} = +26,0^\circ$  (c= 1%; Methanol).

Beispiel 17

10 In Analogie zu Beispiel 15 wurde durch Umsetzen von [1S,2S]-2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy -1-isopropyl-2-naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat mit 1-[6-(Methylamino)hexyl]-2-benzimidazolinon das 1-[6-[[2-[[1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy -1-isopropyl-2-naphthyl]äthyl)methylamino]hexyl] -2-benzimidazolinon als Oel erhalten.  
15

Das als Ausgangsmaterial eingesetzte 1-[6-(Methylamino)-hexyl]-2-benzimidazolinon wurde wie folgt hergestellt:

20 Zu 32,7 g (150 mMol) Di-tert.-Butyldicarbonat in 100 ml Methanol werden 17,6 g (150 mMol) 6-Amino-1-hexanol gelöst in 50 ml Methanol bei Raumtemperatur getropft. Nach 4-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch 25 eingedampft, wobei 36,6 g tert.-Butyl (6-hydroxyhexyl)carbamat als Oel erhalten wird, das direkt in die nächste Stufe eingesetzt wird.

30 34,8 g tert.-Butyl (6-hydroxyhexyl)carbamat werden in 250 ml Methylenechlorid gelöst und bei 0° mit 24,0 ml (174 mMol) Triäthylamin versetzt. Anschliessend werden bei -60° innerhalb von 15 Minuten 12,9 ml (166 mMol) Methansulfochlorid in 50 ml Methylenechlorid zugetropft, und das Reaktionsgemisch anschliessend bei -60° 90 Minuten gerührt.  
35 Danach wird die Reaktionslösung auf 600 ml Eiswasser gegossen und mit 800 ml Methylenechlorid extrahiert. Der organische Extrakt wird mit Wasser gewaschen, über Magne-

siumsulfat getrocknet und eingedampft. Dabei erhält man 58,6 g tert.-Butyl [6-[(methylsulfonyl)oxy]hexyl]carbamat als Oel, das ohne Reinigung weiterverarbeitet wird.

5        5,9 g (135 mMol) einer 55%igen Natriumhydrid-Dispersion in Mineralöl werden mit Hexan ölfrei gewaschen und anschliessend mit 100 ml Dimethylformamid überschichtet. Zu dieser Suspension werden 22,3 g (128 mMol) 1-(1-Methylvinyl)benzimidazolin-2-on in 100 ml Dimethylformamid bei  
10 Raumtemperatur getropft. Nach 2-stündigem Rühren bei Raumtemperatur werden 55,0 g tert.-Butyl [6-[(methylsulfonyl)oxy]hexyl]carbamat in 100 ml Dimethylformamid zuge-tropft, und das Reaktionsgemisch 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch auf 1 l Wasser  
15 gegossen und mit 750 ml Methylenchlorid extrahiert. Der organische Extrakt wird mit Wasser gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Der so erhaltene Rückstand wird an 950 g Silicagel mit Methylenchlorid/Hexan. Methylenchlorid und einem 95:5-Gemisch von Methylenchlorid  
20 und Isopropanol als Eluierungsmittel chromatographiert, wobei man 45,3 g tert.-Butyl [6-[3-(1-methylvinyl)-2-oxo -1-benzimidazolinyl]hexyl]carbamat als Oel erhält.

5,3 g (121 mMol) einer 55%igen Natriumhydrid-Dispersion  
25 in Mineralöl werden mit Hexan ölfrei gewaschen und anschliessend mit 100 ml Dimethylformamid überschichtet. Zu dieser Suspension werden 45,0 g (121 mMol) tert.-Butyl [6-[3-(1-methylvinyl)-2-oxo -1-benzimidazolinyl]hexyl]carbamat in 100 ml Dimethylformamid bei Raumtemperatur  
30 getropft, und das Reaktionsgemisch 90 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschliessend werden 9,0 ml (155 mMol) Methyljodid in 50 ml Dimethylformamid bei 10° zugetropft, und das Reaktionsgemisch 1 Stunde bei 10° und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die Reaktionslösung auf  
35 800 ml Eiswasser gegossen und mit 600 ml Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Der so erhaltene

Rückstand wird an 500 g Silicagel mit Hexan/Essigester (4:1 und 1:1) chromatographiert, wobei man 39,1 g tert.-Butyl methyl-[6-[3-(1-methylvinyl)-2-oxo-1-benzimidazolinyl]-hexyl]carbamat als Oel erhalten werden.

5

38,8 g (100 mMol) der zuletzt genannten Verbindung werden in 300 ml abs. Aethanol gelöst, unter Rühren mit 40 ml konz. wässriger Salzsäure versetzt und 75 Minuten zum Rückfluss erwärmt. Nach dem Abkühlen auf 40° wird das Reaktionsgemisch unter verminderter Druck eingeengt und auf 500 ml Eiswasser gegossen. Die wässrige Phase wird unter Zugabe von konzentrierter wässriger Ammoniaklösung auf pH 8-9 eingestellt und mit 600 ml Methylenechlorid extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen und anschliessend 15 verworfen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit 3N wässriger Natronlauge auf pH 10-11 eingestellt und sechsmal mit je 150 ml Methylenchlorid/Isopropanol (4:1) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft, wobei man 21,6 g 1-[6-(Methylamino)-20 hexyl]-2-benzimidazolinon als Oel erhält.

#### Beispiel 18

In Analogie zu Beispiel 17 wurde durch Umsetzen von 25 [1S,2S]-2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1-isopropyl-2-naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat und 1-Methyl-3-[6-(methylamino)hexyl]-2-benzimidazolinon das 1-[6-[[2-2-[[1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1-isopropyl-2-naphthyl]äthyl]methylamino]hexyl]-3-methyl-2-benzimidazolinon als Oel erhalten.

Das als Ausgangsmaterial eingesetzte 1-Methyl-3-[6-(methylamino)hexyl]-2-benzimidazolinon wurde wie folgt hergestellt:

35

Zu 10,0 g (40,4 mMol) 1-[6-(Methylamino)hexyl]-2-benzimidazolinon in 150 ml Methanol wird bei Raumtemperatur eine

Lösung von 9,7 g (44,5 mMol) Di-tert.-butyldicarbonat in  
50 ml Methanol getropft, und das Reaktionsgemisch 16 Stunden  
bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 6,9 ml (49,5 mMol)  
Triäthylamin und weitere 9,7 g Di-tert.-butyldicarbonat in  
5 50 ml Methanol zugegeben und weitere 16 Stunden bei Raum-  
temperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch auf  
200 ml Wasser gegossen und mit 400 ml Methylenchlorid  
extrahiert. Die Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über  
Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft, wobei man 14,1 g  
10 tert.-Butyl methyl-[6-(2-oxo-1-benzimidazolinyl)hexyl]-  
carbamat als Oel erhält.

2,6 g (59,6 mMol) einer 55%igen Natriumhydrid-Dispersion  
in Mineralöl werden mit Hexan ölfrei gewaschen und an-  
15 schliessend mit 30 ml Dimethylformamid überschichtet. Zu  
dieser Suspension werden 13,8 g (39,7 mMol) tert.-Butyl  
methyl-[6-(2-oxo-1-benzimidazolinyl)hexyl]carbamat in 90 ml  
Dimethylformamid innerhalb von 20 Minuten bei Raumtemperatur  
getropft. Nach 90-minütigem Rühren bei Raumtemperatur werden  
20 6,2 ml (99,3 mMol) Methyljodid in 30 ml Dimethylformamid bei  
Raumtemperatur zugetropft, und das Reaktionsgemisch weitere  
16 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung  
wird auf 200 ml Wasser gegossen und mit 300 ml Methylen-  
chlorid extrahiert. Der Methylenchloridextrakt wird mit  
25 Wasser gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und einge-  
engt. Der Rückstand wird mit Methylenchlorid und Methylen-  
chlorid/Isopropanol (99:1 und 98:2) an 110 g Silicagel  
chromatographiert, wobei man 9,0 g tert.-Butyl methyl-[6-(3-  
-methyl-2-oxo -1-benzimidazolinyl)hexyl]carbamat als Oel  
30 erhält.

In Analogie zu Beispiel 17, letzter Absatz, wurde aus  
der oben erhaltenen Verbindung das 1-Methyl-3-[6-(methyl-  
amino)hexyl]-2-benzimidazolinon als Oel erhalten.

Beispiel 19

In analoger Weise wie in Beispiel 17 beschrieben wurde durch Umsetzen von [1S,2S]-2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1-isopropyl-2-naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat und 5 1-[p-[4-(Methylamino)butyl]phenyl]imidazol das [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-[2-[4-[p-(imidazol-1-yl)phenyl]butyl]methylamino]äthyl]-2-naphthalinol als Oel erhalten.

10

Das als Ausgangsmaterial eingesetzte 1-[p-[4-(Methylamino)butyl]phenyl]imidazol wurde wie folgt hergestellt:

A) 53,1 g (116 mMol) [2-(m-Dioxan-2-yl)äthyl]triphenylphosphoniumbromid werden in 160 ml Tetrahydrofuran suspendiert und bei -25° innerhalb von 15 Minuten mit 77,3 ml (116 mMol) n-Butyllithium-Lösung (ca. 1,5M in Hexan) versetzt. Danach wird 15 Minuten bei -25° gerührt. Anschliessend werden 10 ml eines Gemisches von Tetrahydrofuran und 1,3-Dimethyl-15 -3,4,5,6-tetrahydro-2-(1H)-pyrimidinon (1:1) zugegeben, weitere 5 Minuten bei -25° gerührt und dann innerhalb von 20 30 Minuten bei -25° mit 20 g (116 mMol) p-Imidazol-1-yl-benzaldehyd in 180 ml Tetrahydrofuran/1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2-(1H)-pyrimidinon (1:1) versetzt. Nach 25 beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und 15 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch auf 1 l Eiswasser gegossen und mit 600 ml Methylenchlorid extrahiert. Der Methylenchloridextrakt wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Dabei werden 42,2 g eines 30 halbkristallinen Produkts erhalten, das in 600 ml Methanol gelöst und in Gegenwart von 18 g Palladium auf Kohle (5%ig) erschöpfend hydriert wird. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und Eindampfen des Filtrates erhält man 36,6 g eines 35 halbkristallinen Rückstandes, der seinerseits in 700 ml Methanol gelöst, mit 22,4 g p-Toluolsulfonsäuremonohydrat versetzt und 2,5 Stunden zum Rückfluss erhitzt wird. Nach

dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der pH-Wert mit 36 g Natriumcarbonat auf 7 eingestellt, das Reaktionsgemisch eingedampft, der Rückstand auf 500 ml Wasser gegossen und mit 600 ml Methylenchlorid extrahiert. Der Methylenchlorid-  
5 extract wird mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei man 36,1 g eines halbkristallinen Rückstandes erhält. Dieser wird in 400 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 110 ml 3N wässriger Salzsäure versetzt, 3 Stunden bei Raumtemperatur  
10 gerührt und anschliessend unter verminderterem Druck eingeengt. Danach wird das Reaktionsgemisch auf 500 ml Eiswasser gegossen und dreimal mit je 200 ml Aether extrahiert. Die wässrige Phase wird anschliessend mit Kaliumcarbonat auf pH 9 eingestellt und mit 600 ml Methylenchlorid extrahiert. Der  
15 Methylenchloridextract wird mit Wasser gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an 240 g Silicagel mit Methylenchlorid und 0-5% Isopropanol als Eluierungsmittel chromatographiert. Dabei erhält man 13,2 g (53%) 4-[p-(Imidazol-1-yl)phenyl]butanal als Oel.  
20

B) 37,8 g (558 mMol) Methylamin-hydrochlorid werden in 200 ml Methanol gelöst und hierauf mit 45,8 g (558 mMol) Natriumacetat und 3,9 g (62,1 mMol) Natriumcyanoborhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird während 15 Minuten bei  
25 Raumtemperatur gerührt, und danach werden 12,05 g (56,24 mMol) 4-[p-(Imidazol-1-yl)phenyl]butanal in 40 ml Methanol innerhalb von 15 Minuten bei Raumtemperatur zugetropft, und das Reaktionsgemisch 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch unter verminderterem Druck  
30 eingeengt, der Rückstand auf 1 l Eiswasser gegossen und mit 800 ml Methylenchlorid extrahiert. Der organische Extrakt wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird an 100 g Silicagel mit Methylenchlorid/Isopropanol/wässrigem, 25%igem  
35 Ammoniak (160:40:1 bzw. 7:3:0,3) chromatographiert, wobei man 3,8 g (29%) 1-[p-[4-(Methylamino)butyl]phenyl]imidazol

als Oel erhält.

Beispiel 20

5 In analoger Weise wie in Beispiel 15 beschrieben wurde durch Umsetzen von [1S,2S]-2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1-isopropyl-2-naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat und 1-[4-(Methylamino)butyl]-2-benzimidazolinon das 1-[4-[[2-  
10 -[[1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1-isopropyl-  
15 -2-naphthyl]äthyl]methylamino]butyl]-2-benzimidazolinon als Oel erhalten.

Das als Ausgangsstoff eingesetzte 1-[4-(Methylamino)-butyl]-2-benzimidazolinon wurde wie folgt hergestellt:

15

In Analogie zu Beispiel 17 wurde aus 4-(Methylamino)-1-butanol das tert.-Butyl methyl-[4-[(methylsulfonyl)oxy]-butyl]carbamat als Oel erhalten, welches dann in das tert.-Butyl methyl-[4-[3-(1-methylvinyl)-2-oxo-1-benzimidazoliny]butyl]carbamat übergeführt wurde. Diese ebenfalls als Oel erhaltene Verbindung wurde dann wiederum in Analogie zu Beispiel 17 in das wiederum als Oel anfallende 1-[4-(Methylamino)butyl]-2-benzimidazolinon übergeführt.

25

Beispiel 21

In analoger Weise wie in Beispiel 17 beschrieben wurde durch Umsetzen von [1S,2S]-2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1-isopropyl-2-naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat und 30 1-Isopropyl-3-[4-(methylamino)butyl]-2-benzimidazolinon das 1-[4-[[2-[[1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1-isopropyl-2-naphthyl]äthyl]methylamino]butyl]-3-isopropyl-2-benzimidazolinon als Oel erhalten.

35

Das als Ausgangsstoff eingesetzte 1-Isopropyl-3-[4-(methylamino)butyl]-2-benzimidazolinon wurde wie folgt

hergestellt:

8.14 g (22.6 mMol) tert.-Butyl methyl-[4-[3-(1-methyl-vinyl)-2-oxo -1-benzimidazolinyl]butyl]carbamat werden in  
5 80 ml Methanol gelöst und nach Zusatz von 1.6 g Palladium auf Kohle (5%ig) während 4 Stunden hydriert. Hierauf wird das Reaktionsgemisch filtriert und eingedampft, wobei man 8.5 g tert.-Butyl methyl-[4-(3-isopropyl-2-oxo -1-benzimidazolinyl)butyl]carbamat als Oel erhält. Dieses wurde in  
10 Analogie zum letzten Absatz von Beispiel 17 in das ebenfalls als Oel anfallende 1-Isopropyl-3-[4-(methylamino)butyl]-2-benzimidazolinon übergeführt.

Beispiel 22

15

In analoger Weise wie in Beispiel 17 beschrieben wurde durch Umsetzen von [1S,2S]-2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy -1-isopropyl-2-naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat und 1-Butyl-3-[6-(methylamino)hexyl]-2-benzimidazolinon das  
20 1-[6-[[2-[[1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy -1-isopropyl-2-naphthyl]äthyl]methylamino]hexyl]-3-butyl-2-benzimidazolinon als Oel erhalten.

Das als Ausgangsstoff eingesetzte 1-Butyl-3-[6-(methylamino)hexyl]-2-benzimidazolinon wurde wie folgt hergestellt:  
25

In Analogie zu Beispiel 18 wurde aus tert.-Butyl methyl-[6-(2-oxo-1-benzimidazolinyl)hexyl]carbamat und Butyljodid das tert.-Butyl methyl-[6-(3-butyl-2-oxo -1-benzimidazolinyl)hexyl]carbamat als Oel erhalten. Diese  
30 Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 17 in das 1-Butyl-3-[6-(methylamino)hexyl]-2-benzimidazolinon übergeführt, welches ebenfalls als Oel erhalten wurde.

35

Beispiel 23

In analoger Weise wie in Beispiel 17 beschrieben wurde

durch Umsetzen von [1S,2S]-2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1-isopropyl-2-naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat und 1-(2-Morpholinoäthyl)-3-[6-(methylamino)hexyl]-2-benzimidazolinon das 1-[6-[[2-[[1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1-isopropyl-2-naphthyl]äthyl]methylamino]hexyl]-3-(2-morpholinoäthyl)-2-benzimidazolinon als Oel erhalten.

Das als Ausgangsstoff eingesetzte 1-(2-Morpholinoäthyl)-3-[6-(methylamino)hexyl]-2-benzimidazolinon wurde wie folgt hergestellt:

9,0 g (25,9 mMol) tert.-Butyl methyl-[6-(2-oxo-1-benzimidazolinyl)hexyl]carbamat werden in 250 ml Methanol gelöst, mit 35 g (259 mMol) Kaliumcarbamat, 0,5 g Kaliumjodid und portionenweise mit 16,9 g (90,6 mMol) Chloräthylmorpholin-hydrochlorid versetzt. Danach wird das Reaktionsgemisch 16 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch auf 1 l Eiswasser gegossen und mit 800 ml Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird in 50 ml Aether gelöst und je einmal mit 15 ml und 5 ml 3N Methansulfonsäure in Wasser und einmal mit 5 ml Wasser extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit Ammoniak auf pH 8-9 eingestellt und dreimal mit je 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft, wobei man 7,8 g (65,4%) tert.-Butyl methyl-[6-[3-(2-morpholinoäthyl)-2-oxo-1-benzimidazolinyl]hexyl]-carbamat als Oel erhält.

30

Dieses wurde dann ebenfalls in Analogie zu Beispiel 17 in das 1-(2-Morpholinoäthyl)-3-[6-(methylamino)hexyl]-2-benzimidazolinon-dihydrochlorid übergeführt, Smp. 229-232°.

35

Beispiel 24

In analoger Weise wie in Beispiel 17 beschrieben wurde durch Umsetzen von [1S,2S]-2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1-isopropyl-2-naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat und 5 1-Benzyl-3-[4-(methylamino)butyl]-2-benzimidazolinon das 1-Benzyl-3-[4-[[2-[[1S,2S]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1-isopropyl-2-naphthyl]äthyl]methylamino]butyl]-2-benzimidazolinon als Oel erhalten.

10

Das als Ausgangsstoff eingesetzte 1-Benzyl-3-[4-(methylamino)butyl]-2-benzimidazolinon wurde in Analogie zu Beispiel 18 aus 1-[4-(Methylamino)butyl]-2-benzimidazolinon via tert.-Butyl methyl-[4-(2-oxo-1-benzimidazolinyl)butyl]carbamat hergestellt.

15

Beispiel 25

In analoger Weise wie in Beispiel 17 beschrieben wurde durch Umsetzung von [1S,2S]-2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1-isopropyl-2-naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat und 20 1-[4-(Methylamino)butyl]-3-(2-pyridylmethyl)-2-benzimidazolinon das 1-[4-[[2-[[1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1-isopropyl-2-naphthyl]äthyl]methylamino]butyl]-3-(2-pyridylmethyl)-2-benzimidazolinon als Oel erhalten.

25

Das als Ausgangsstoff eingesetzte 1-[4-(Methylamino)-butyl]-3-(2-pyridylmethyl)-2-benzimidazolinon wurde in Analogie zu Beispiel 18 aus tert.-Butyl methyl-[4-(2-oxo-1-benzimidazolinyl)butyl]carbamat hergestellt.

30

Beispiel 26

In analoger Weise wie in Beispiel 15 beschrieben wurde durch Umsetzen von [1S,2S]-2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1-isopropyl-2-naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat und 35 1,3-Dihydro-3-[6-(methylamino)hexyl]-2H-imidazo[4,5-c]pyridin

-2-on das 3-[6-[[2-[[1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1-isopropyl-2-naphthyl]äthyl]methylamino]hexyl]-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-on als Oel erhalten.

5 Das als Ausgangsmaterial eingesetzte 1,3-Dihydro-3-[6-(methylamino)hexyl]-2H-imidazo[4,5-c]pyridin -2-on wurde wie folgt hergestellt:

In analoger Weise wie in Beispiel 17 beschrieben wurde  
10 aus 6-(Methylamino)-1-hexanol das tert.-Butyl methyl-[6-hydroxyhexyl]carbamat als Oel erhalten, welches dann via das ebenfalls als Oel anfallende tert.-Butyl methyl-[6-[(methylsulfonyl)oxy]hexyl]carbamat in das tert.-Butyl methyl-[6-[1-(1-methylvinyl)-1,2-dihydro-2-oxo-3H-imidazo-  
15 [4,5-c]pyridin-3-yl]hexyl]carbamat übergeführt wurde; das Produkt wurde wiederum als Oel erhalten.

12.2 g (31.4 mMol) der zuletzt genannten Verbindung werden in 100 ml Aethanol gelöst, mit 13 ml konz. wässriger  
20 Salzsäure versetzt und 40 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Danach wird unter Eiskühlung mit verdünnter wässriger Natronlauge auf pH 9-10 eingestellt, die Reaktionslösung mit Natriumchlorid gesättigt und 16 Stunden kontinuierlich mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird über Kaliumcarbonat  
25 getrocknet und eingedampft, wobei man 7.2 g (92%) 1,3-Dihydro-3-[6-(methylamino)hexyl]-2H-imidazo[4,5-c]pyridin -2-on als Oel erhält, welches ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet wird.

30

Beispiel 27

In analoger Weise wie in Beispiel 16 beschrieben wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

35 - [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-[2-[methyl-[6-(2-oxo-1-benzimidazolinyl)hexyl]amino]äthyl]-2

-naphthylmethoxyacetat-hydrochlorid,  $[\alpha]_D^{20} = +27,8^\circ$  (c= 1%; Methanol);

- 5 - [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl -2-[2-[methyl-[4-(2-oxo-1-benzimidazolinyl)butyl]amino]-äthyl] -2-naphthylmethoxyacetat-hydrochlorid,  $[\alpha]_D^{20} = +28,7^\circ$  (c= 1%; Methanol);
- 10 - [1S,2S]-2-[2-[[6-(1,2-Dihydro-2-oxo-3H-imidazo[4,5-c]-pyridin-3-yl)hexyl)methylamino]äthyl] -6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl -2-naphthylmethoxyacetat-dihydrochlorid,  $[\alpha]_D^{20} = +26,0^\circ$  (c=1%; Methanol).

Beispiel 28

15

4,6 g (9,3 mMol) 1-[6-[[2-[[1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1-isopropyl-2-naphthyl]äthyl]methylamino]hexyl] -3-methyl-2-benzimidazolinon werden in 15 ml Methylenchlorid gelöst, mit 1,9 ml Pyridin und 6,2 g (38 mMol) Methoxyessigsäureanhydrid versetzt und 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird unter Eiskühlung mit 45 ml 1N wässriger Natronlauge versetzt und 1 Stunde bei 10-15° gerührt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch auf 400 ml Eiswasser gegossen und mit 600 ml Methylenchlorid 25 extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet, eingedampft, mit einem Aequivalent Chlorwasserstoffsäure in Aethanol versetzt und eingedampft. Dabei erhält man 5,3 g [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-[2-[methyl-[6-(3-methyl-2-oxo-1-benzimidazolinyl)hexyl]amino]äthyl] -2-naphthylmethoxyacetat-hydrochlorid,  $[\alpha]_D^{20} = +27,1^\circ$  (c= 1%; Methanol).

Beispiel 29

35 In Analogie zu Beispiel 28 wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

- [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro -1-isopropyl-2-[2-  
-[[4-[p-(imidazol-1-yl)phenyl]butyl]methylamino]äthyl]  
-2-naphthylmethoxyacetat-oxalat (1:1),  $[\alpha]_D^{20} =$   
+27,6° (c= 1%; Methanol);
- 5 - [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro -1-isopropyl-2-[2-  
- [methyl-[4-(3-isopropyl-2-oxo -1-benzimidazolinyl)-  
butyl]amino]äthyl] -2-naphthylmethoxyacetat-hydro-  
chlorid,  $[\alpha]_D^{20} = +27,6^\circ$  (c= 1%; Methanol);
- 10 - [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro -1-isopropyl-2-[2-  
- [methyl-[6-(3-butyl-2-oxo -1-benzimidazolinyl)hexyl]-  
amino]äthyl] -2-naphthylmethoxyacetat-hydrochlorid,  
 $[\alpha]_D^{20} = +26,4^\circ$  (c= 1%; Methanol);
- 15 - [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro -1-isopropyl-2-[2-  
- [methyl-[6-[3-(2-morpholinoäthyl) -2-oxo-1-benzimidaza-  
zolinyl]hexyl]amino]äthyl] -2-naphthylmethoxyacetat-  
-dihydrochlorid,  $[\alpha]_D^{20} = +22,4^\circ$  (c= 1%; Methanol);
- 20 - [1S,2S]-2-[2-[[4-(3-Benzyl-2-oxo -1-benzimidazolinyl)-  
butyl]methylamino]äthyl]-6-fluor -1,2,3,4-tetrahydro-1-  
-isopropyl -2-naphthylmethoxyacetat-hydrochlorid,  
 $[\alpha]_D^{20} = +25,6^\circ$  (c= 1%; Methanol);
- 25 - [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro -1-isopropyl-2-[2-  
- [methyl-[4-[2-oxo-3-(2-pyridylmethyl) -1-benzimidida-  
zolinyl]butyl]amino]äthyl] -2-naphthylmethoxyacetat  
-dihydrochlorid,  $[\alpha]_D^{20} = +23,3^\circ$  (c= 1%; Methanol).
- 30

Beispiel 30

1.3 g (3.1 mMol) [1S,2S]-2-[2-[[3-(2-Benzimidazoly1)-  
propyl]methylamino]äthyl] -6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-  
35 -isopropyl-2-naphthalinol in 10 ml Dimethylformamid werden  
bei Raumtemperatur mit 0.19 g (1.53 mMol) 4-Dimethylamino-  
pyridin, 1.7 ml (12.3 mMol) Triäthylamin und einer Lösung

von 0,96 ml (9,24 mMol) Isobuttersäurechlorid in 5 ml Dimethylformamid versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch auf 20 ml Eiswasser gegossen, mit 10 ml 1N wässriger Natronlauge versetzt,

5 10 Minuten bei 0° gerührt und mit 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wird in 20 ml Methanol gelöst, mit 1,5 ml 1N wässriger Natronlauge versetzt, 1 Stunde bei Raumtemperatur

10 gerührt, auf 50 ml Wasser gegossen und mit 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an 30 g Silicagel mit Methylenchlorid und 1-20% Isopropanol und an 20 g Silicagel mit Methylenchlorid/Iso-

15 propanol/25%igem wässrigem Ammoniak (9:1:0,1) chromatographiert. Dabei erhält man 360 mg (21%) [1S,2S]-2-[2-[[3-(2-Benzimidazolyl)propyl]methylamino]äthyl] -6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl -2-naphthylisobutyrat-dihydrochlorid.

20

Beispiel 31

Eine Lösung von 2,32 g (0,005 Mol) [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-[2-[methyl [5-(1-methyl-2-benzimidazolyl)pentyl]amino]äthyl] -2-naphtalinol und 0,6 g (0,005 Mol) Phenylisocyanat in 5 ml Toluol wird mit 7,5 mg Zinn(II)-2-äthylhexanoat versetzt und 15 Stunden auf 100° erhitzt. Nach dem Einengen unter verminderter Druck wird der ölige Rückstand an 160 g Silicagel mit Methanol/Methylenchlorid (3:2) als Eluierungsmittel chromatographiert. Das erhaltene ölige Produkt wird in Methylenchlorid gelöst und mit einem Ueberschuss von Chlorwasserstoff in Aether versetzt. Man erhält 2,15 g (65%) [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-[2-[methyl-[5-(1-methyl-2-benzimidazolyl)pentyl]amino]äthyl] -2-naphthylcarbanilat-dihydrochlorid, Smp. 157-160°, als farbloses Kristallpulver.

Beispiel 32

In analoger Weise wie in Beispiel 31 beschrieben wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

5

- [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro -1-isopropyl-2-[2-[methyl[5-(1-methyl -2-benzimidazolyl)pentyl]amino]-äthyl] -2-naphthylbutylcarbamat-dihydrochlorid, Smp. 156-158°;

10

- [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro -1-isopropyl-2-[2-[methyl[5-(1-methyl -2-benzimidazolyl)pentyl]amino]-äthyl] -2-naphthylbenzylcarbamat-dihydrochlorid, Smp. 132-136°;

15

- [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro -1-isopropyl-2-[2-[methyl[5-(1-methyl -2-benzimidazolyl)pentyl]amino]-äthyl] -2-naphthyl-p-chlorcarbanilat-dihydrochlorid, Smp. 159-163°.

20

Beispiel 33

Eine Mischung von 4,67 g (11,5 mMol) [1S,2S]-2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1-isopropyl -2-naphthyl)äthyl-  
25 -p-toluolsulfonat, 3,5 g (11,5 mMol) 1-Methyl-2-[3-(methylamino)propyl]-4,5-diphenylimidazol und 1,5 g (11,5 mMol) N-Aethyldiisopropylamin wird 1 Stunde bei 100° gerührt. Die abgekühlte Masse wird zwischen Wasser und Methylenchlorid verteilt, und die organische Phase mit einer gesättigten  
30 wässrigen Lösung von Natriumchlorid gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingeengt. Das verbleibende Oel wird an 400 g Silicagel mit Methylenchlorid/Methanol (4:1) als Eluierungsmittel chromatographiert. Das gereinigte Kondensationsprodukt (5,3 g Oel) wird in 15 ml  
35 Methoxyessigsäureanhydrid gelöst, mit 0,85 ml Pyridin versetzt, und die Lösung 2 Stunden bei 70° gerührt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird zwischen 400 ml Methylen-

chlorid und 400 ml 3N wässrige Natronlauge verteilt, und das Gemisch 15 Minuten bei Raumtemperatur intensiv gerührt. Die abgetrennte wässrige Phase wird wiederum mit 400 ml Methylenechlorid extrahiert, die vereinigten Extrakte mit einer 5 gesättigten wässrigen Lösung von Natriumchlorid gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingeengt. Der ölige Rückstand wird an 350 g Silicagel mit Methylenchlorid/Methanol (9:1) als Eluierungsmittel chromatographiert. Das aus den homogenen Fraktionen erhaltene Oel wird 10 in Essigester gelöst und mit einem Ueberschuss von Chlorwasserstoff in Aether versetzt. Das Kristallisat wird abfiltriert, mit Aether gewaschen und getrocknet. Man erhält 4.0 g (51%) [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-[2-[[3 -(1-methyl-4,5-diphenylimidazol-2-yl)propyl]- 15 methylamino]äthyl] -2-naphthylmethoxyacetat-dihydrochlorid, Smp. 185-189°, als fast farbloses Kristallpulver.

Das als Ausgangsmaterial verwendete 1-Methyl-2-[3-(methylamino)propyl]-4,5-diphenylimidazol wurde wie folgt 20 hergestellt:

Zur Lösung von 7.0 g (0,024 Mol) 4,5-Diphenylimidazol-2-propionsäure und 3,36 ml (0,024 Mol) Triäthylamin in 80 ml Dimethylformamid werden bei -5° 3,2 ml (0,024 Mol) Chlorameisensäureisobutylester getropft. Nach 30-minütigem Rühren bei 0-5° werden 1,64 g (0,024 Mol) Methylamin-hydrochlorid und 3,36 ml (0,024 Mol) Triäthylamin in 32 ml Dimethylformamid und 1,65 ml Wasser gegeben. Man lässt dann die Temperatur auf Raumtemperatur steigen und röhrt 20 Stunden 25 weiter. Nach dem Einengen unter verminderterem Druck wird der Rückstand in 250 ml Methanol aufgekocht und mit 3,6 ml (0,024 Mol) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) versetzt, wobei eine klare Lösung entsteht. Durch Abkühlen im Eisbad kristallisieren 4,8 g N-Methyl-4,5-diphenylimidazol-30 -2-propionamid. Smp. 195-200° (Zers.). Aus der Mutterlauge erhält man durch Einengen und Behandeln mit Wasser weitere 35 2 g desselben Produktes, Smp. 195-200°. Gesamtausbeute:

6,8 g (93%).

Zu einer gerührten Suspension von 2,3 g (0,06 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 160 ml Tetrahydrofuran gibt man portionenweise 9,15 g (0,03 Mol) N-Methyl-4,5-diphenylimidazol-2-propionamid und erhitzt anschliessend 4 Stunden zum Rückfluss. Bei 5-10° werden tropfenweise 6 ml Wasser, dann 9 ml einer 10%igen Lösung von Kaliumhydroxyd und wiederum 6 ml Wasser zugegeben. Der Niederschlag wird abfiltriert und dreimal mit je 50 ml Tetrahydrofuran ausgekocht. Die vereinigten Filtrate werden mit einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumchlorid gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck zur Trockene eingeengt. Der ölige Rückstand wird an 200 g Silicagel zuerst mit Chloroform/Aethanol (9:1), dann mit Methanol als Eluierungsmittel chromatographiert. Die ersten eluierten homogenen Fraktionen ergeben nach Eindampfen und Anreiben mit Aether 1,2 g Ausgangsmaterial. Die folgenden eluierten homogenen Fraktionen liefern nach gleicher Behandlung 5,5 g (73%) 2-[3-(Methylamino)propyl]-4,5-diphenylimidazol in Form von farblosen Kristallen, Smp. 110-113°.

Eine Lösung von 5,25 g (0,018 Mol) 2-[3-(Methylamino)-propyl]-4,5-diphenylimidazol und 3,8 ml (0,028 Mol) Chlorameisensäurebenzylester in 38 ml Dimethylformamid wird mit 5 g feingeriebenem trockenem Kaliumcarbonat versetzt und hierauf während 1 Stunde bei Raumtemperatur intensiv gerührt. Die anorganischen Salze werden dann abfiltriert, mit Methylenechlorid gewaschen, und das Filtrat unter verminderter Druck zur Trockene eingeengt. Der ölige Rückstand wird an 500 g Silicagel mit Essigester als Eluierungsmittel chromatographiert. Die homogenen Fraktionen ergeben nach Eindampfen und Anreiben des Rückstandes mit Hexan 6,5 g (85%) 2-[3-(N-Benzylloxycarbonylmethylamino)propyl]-4,5-diphenylimidazol in Form von farblosen Kristallen, Smp. 105-108°.

Eine Lösung von 6.4 g (0,015 Mol) 2-[3-(N-Benzylloxycarbonylmethylamino)propyl]-4,5-diphenylimidazol in 120 ml Dimethylformamid wird unter Argon bei 15-20° mit 0,018 Mol Natriumhydrid (0,8 g einer 55%igen Dispersion in Mineralöl) 5 versetzt und hierauf 30 Minuten bei Raumtemperatur weitergeführt. Man gibt bei 15-20° innert 15 Minuten eine Lösung von 1,85 ml (0,03 Mol) Methyljodid in 10 ml Dimethylformamid zu und führt 3 Stunden bei Raumtemperatur weiter. Nach dem Einengen unter verminderter Druck wird der Rückstand 10 zwischen Eiswasser und Essigester verteilt. Die über Natriumsulfat getrocknete organische Phase wird eingedampft, und das verbleibende Oel an 100 g Silicagel mit Essigester als Eluierungsmittel chromatographiert. Das erhaltene 2-[3-(N-Benzylloxycarbonylmethylamino)propyl]-1-methyl 15 -4,5-diphenylimidazol (6,4 g Oel) wird in 300 ml Methanol gelöst und bei Raumtemperatur und Normalsdruck in Gegenwart von 1 g 5%igem Palladium auf Aktivkohle hydriert. Das in üblicher Weise isolierte Rohprodukt wird an 70 g Silicagel 20 mit Methanol/konz. Ammoniumhydroxyd (100:1) als Eluierungsmittel chromatographiert. Man erhält 2,95 g (64%) 1-Methyl- -2-[3-(methylamino)propyl]-4,5-diphenylimidazol als dickes Oel.

Beispiel 34

25

In analoger Weise wie in Beispiel 33 beschrieben wird [1S,2S]-2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1-isopropyl-2-naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat zuerst mit 2-[3-(Methylamino)propyl]-4,5-diphenylimidazol und dann mit Methoxy-30 essigsäureanhydrid umgesetzt. Man erhält [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-[2-[3-(4,5-diphenylimidazol-2-yl)propyl]methylamino]äthyl]-2-naphthylmethoxyacet-dihydrochlorid, Smp. 160-164°, als farbloses Kristallpulver.

35

Beispiel 35

In analoger Weise wie in Beispiel 33 beschrieben wird [1S,2S]-2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1-isopropyl-2-naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat zuerst mit 2-[4-[(Methylamino)methyl]benzyl]-1-methyl-benzimidazol und dann mit Methoxyessigsäureanhydrid umgesetzt. Man erhält [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-[2-[[4-[(1-methyl-2-benzimidazolyl)methyl]benzyl]methylamino]äthyl]-2-naphthylmethoxyacetat-dihydrochlorid. Smp. 130-134°, als fast farbloses Kristallpulver.

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2-[4-[(Methylamino)methyl]benzyl]-1-methylbenzimidazol wurde wie folgt hergestellt:

Eine Mischung von 30 g (0,277 Mol) o-Phenyldiamin und 150 g Polyphosphorsäureester (PPE) wird auf 120° erhitzt. Wenn das Diamin gelöst ist, gibt man auf einmal 33 g (0,205 Mol) p-Cyanphenylessigsäure zu und erhitzt 20 Minuten weiter auf 120°. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die zähe Masse mit ca. 1 l Wasser versetzt und mit festem Natriumhydrogencarbonat schwach basisch gestellt. Das Gemisch wird mit Methylenchlorid extrahiert, und der Extrakt mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft. Umkristallisation des Rückstandes aus Methylenchlorid/Essigester ergibt 29 g (60%) 2-(p-Cyanbenzyl)benzimidazol. Smp. 201-203°, als farbloses Kristallpulver.

Eine Lösung von 21,9 g 2-(p-Cyanbenzyl)benzimidazol in einem Gemisch von 140 ml Methanol und 140 ml flüssigem Ammoniak wird bei Raumtemperatur und 30 bar in Gegenwart von 5 g Raney-Nickel hydriert. Das in üblicher Weise isolierte Rohprodukt wird an 400 g Silicagel mit Methanol als Eluierungsmittel chromatographiert. Die homogenen Fraktionen ergeben nach Eindampfen und Anreiben des Rückstandes mit Aether 14,7 g (66%) 2-[p-(Aminomethyl)benzyl]benzimidazol.

Smp. 133-136°, als hellbraunes Kristallpulver.

Eine Lösung von 9,2 g (0,04 Mol) 2-[p-(Aminomethyl)-benzyl]benzimidazol und 8,4 ml (0,06 Mol) Chlorameisensäurebenzylester in 80 ml Dimethylformamid wird mit 10 g feingepulvertem trockenem Kaliumcarbonat versetzt und hierauf 30 Minuten bei Raumtemperatur intensiv gerührt. Man gibt dann 12 ml (0,08 Mol) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) zu und röhrt bei Raumtemperatur 30 Minuten weiter. Die anorganischen Salze werden abfiltriert, mit Methylenchlorid nachgewaschen, und das Filtrat unter verminderter Druck zur Trockene eingeengt. Der ölige Rückstand wird an 600 g Silicagel zuerst mit Methylenchlorid/Essigester (4:1) und dann mit Chloroform/Aethanol (9:1) als Eluierungsmittel chromatographiert. Die mit Chloroform/Aethanol eluierten Fraktionen ergeben nach Eindampfen und Anreiben mit Essigester 10,8 g (73%) [4-[2-(Benzimidazolyl)methyl]benzyl]carbamidsäurebenzylester, Smp. 190-194°, als farbloses Kristallpulver.

Eine Lösung von 8,9 g (0,024 Mol) [4-[2-(Benzimidazolyl)methyl]benzyl]carbamidsäurebenzylester in 210 ml Dimethylformamid wird unter Argon bei 15-20° mit 0,056 Mol Natriumhydrid (2,5 g einer 55%igen Dispersion in Mineralöl) versetzt und hierauf 30 Minuten bei Raumtemperatur weitergeführt. Man gibt bei 15-20° innert 20 Minuten eine Lösung von 7,4 ml (0,12 Mol) Methyljodid in 22 ml Dimethylformamid zu und röhrt 10 Minuten bei Raumtemperatur weiter. Nach dem Einengen unter verminderter Druck wird der Rückstand zwischen Eiswasser und Essigester verteilt. Die über Natriumsulfat getrocknete organische Phase wird eingedampft, und das verbleibende Öl an 300 g Silicagel mit Methylenchlorid/Essigester (1:1) als Eluierungsmittel chromatographiert. Die ersten eluierten homogenen Fraktionen liefern nach Eindampfen und Anreiben mit Aether 4,5 g (45%) [4-[1-(1-Methyl-2-benzimidazolyl)äthyl]benzyl]methylcarbamidsäurebenzylester, Smp. 131-133°, als farbloses Kristallpulver. Die folgenden eluierten homogenen Fraktionen ergeben

nach Einengen 3,5 g (37%) [4-[(1-Methyl-2-benzimidazolyl)-methyl]benzyl]methylcarbamidsäurebenzylester, als dickes Oel.

3,5 g [4-[(1-Methyl-2-benzimidazolyl)methyl]benzyl]-  
5 methylcarbamidsäurebenzylester werden in 600 ml Methanol  
gelöst und bei Raumtemperatur und Normalsdruck nach Zusatz  
von 1 g 5%igem Palladium auf Aktivkohle hydriert. Das in  
üblicher Weise isolierte Rohprodukt wird an 150 g Silicagel  
mit Methanol/konz. Ammoniumhydroxyd (100:1) als Eluierungs-  
10 mittel chromatographiert. Man erhält 2,1 g (90%) 2-[4-  
-(Methylamino)methyl]benzyl]-1-methylbenzimidazol als  
dickes Oel.

Beispiel 36

15

In analoger Weise wie in Beispiel 33 beschrieben wird  
[1S,2S]-2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1-isopropyl-  
-2-naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat zuerst mit 2-[1-[4-  
-(Methylamino)methyl]phenyl]äthyl]-1-methyl-benzimidazol  
20 und dann mit Methoxyessigsäureanhydrid umgesetzt. Man erhält  
[1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-[2-[4-  
-(1-methyl-2-benzimidazolyl)äthyl]benzyl]methylamino]äthyl]-  
-2-naphthylmethoxyacetat-dihydrochlorid (Gemisch von 2  
Epimeren). Smp. 95-105°, als fast farbloses Kristallpulver.

25

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2-[1-[4-(Methyl-  
amino)methyl]phenyl]äthyl]-1-methylbenzimidazol wurde in  
analoger Weise in Beispiel 35 angegeben durch Hydrierung von  
[4-[1-(1-Methyl-2-benzimidazolyl)äthyl]benzyl]methyl-  
30 carbamidsäurebenzylester hergestellt.

Beispiel 37

In analoger Weise wie in Beispiel 33 beschrieben wird  
35 [1S,2S]-2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1-isopropyl-  
-2-naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat zuerst mit 2-[4-(Methyl-  
amino)methyl]benzyl]benzimidazol, und dann mit Methoxyessig-

säureanhydrid umgesetzt. Man erhält [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-[2-[[4-[(2-benzimidazolyl)-methyl]benzyl]methylamino]äthyl]-2-naphthylmethoxyacetat-dihydrochlorid. Smp. 146-150°, als fast farbloses Kristall-  
5 pulver.

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2-[4-[(Methylamino)-methyl]benzyl]benzimidazol wurde wie folgt hergestellt:

- 10 6,6 g (0,028 Mol) 2-(p-Cyanbenzyl)benzimidazol werden in 110 ml 1N Natronlauge 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die erhaltene Lösung wird abgekühlt und mit zweimal 100 ml Essigester und zweimal 100 ml Methylenechlorid extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 2N Salzsäure auf pH 6,0  
15 gestellt und 30 Minuten im Eisbad stehen gelassen. Der Niederschlag wird abgenutscht und mit Aether gewaschen. Man erhält 5,8 g (83%) p-[(2-Benzimidazolyl)methyl]benzoësäure, Smp. 265-267°, als farbloses Pulver.
- 20 Zur Lösung von 5,0 g (0,020 Mol) p-[(2-Benzimidazolyl)-methyl]benzoësäure und 2,8 ml (0,020 Mol) Triäthylamin in 68 ml Dimethylformamid werden bei -5° 2,8 ml Chlorameisen-säureisobutylester getropft. Nach 30-minütigem Rühren bei 0-5° werden 1,32 g (0,020 Mol) Methylamin-hydrochlorid und  
25 2,8 ml (0,020 Mol) Triäthylamin in 28 ml Dimethylformamid und 1,4 ml Wasser zugegeben. Man lässt dann die Temperatur auf Raumtemperatur steigen und röhrt 18 Stunden weiter. Nach dem Einengen unter verminderter Druck wird der Rückstand an 400 g Silicagel mit Chloroform/Aethanol (4:1) als Eluie-  
30 rungsmittel chromatographiert. Die einheitlichen Fraktionen ergeben 2,0 g (38%) N-Methyl-p-[(2-benzimidazolyl)methyl]-benzamid, Smp. 250-255° (Zers.), als farbloses Pulver.

- Zu einer gerührten Suspension von 0,58 g (0,0075 Mol)  
35 Lithiumaluminiumhydrid in 40 ml Tetrahydrofuran gibt man portionenweise 1,98 g (0,0075 Mol) N-Methyl-p-[(2-benzimidazolyl)methyl]benzamid und erhitzt anschliessend 4 Stunden

zum Rückfluss. Bei 5-10° werden tropfenweise 1.5 ml Wasser, dann 2,3 ml einer 10%igen Lösung von Kaliumhydroxyd und wiederum 1,5 ml Wasser zugegeben. Der Niederschlag wird abfiltriert und dreimal mit je 20 ml Tetrahydrofuran ausge-  
5 kocht. Die vereinigten Filtrate werden mit einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumchlorid gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird an 150 g Silicagel mit Methanol/konz. Ammoniumhydroxyd (100:1) als Eluierungsmittel  
10 chromatographiert. Man erhält 1,58 g (84%) 2-[4-[(Methylamino)methyl]benzyl]benzimidazol, Smp. 157-160°, als farbloses Kristallpulver.

#### Beispiel 38

15

In analoger Weise wie in Beispiel 33 beschrieben wird [1S,2S]-2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1-isopropyl-2-naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat zuerst mit 2-[trans-4-[(Methylamino)methyl]cyclohexyl]benzimidazol und dann mit  
20 Methoxyessigsäureanhydrid umgesetzt. Man erhält [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-[2-[methyl[trans-4-(-(2-benzimidazolyl)cyclohexyl)methylamino]äthyl]-2-naphthylmethoxyacetat-dihydrochlorid, Smp. 150-153°, als farbloses Kistallpulver.

25

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2-[trans-4-[(Methylamino)methyl]cyclohexyl]benzimidazol wurde wie folgt hergestellt:

30 Eine Lösung von 20,3 g (0,07 Mol) trans-4-(N-Benzylcarbonyl-aminomethyl)cyclohexancarbonsäure in 380 ml Dimethylformamid wird unter Argon bei 15-20° mit 0,21 Mol Natriumhydrid (9,35 g einer 55%igen Dispersion in Mineralöl) versetzt und hierauf 30 Minuten bei Raumtemperatur weitergeführt. Man gibt bei 25-30° innert 20 Minuten eine Lösung von 17,5 ml (0,28 Mol) Methyljodid in 20 ml Dimethylformamid zu und röhrt 1 Stunde bei 70° weiter. Nach dem Einengen unter

vermindertem Druck wird der Rückstand zwischen Wasser und Methylenchlorid verteilt. Die organische Phase wird eingedampft, und das verbleibende Oel in einem Gemisch von 350 ml Aethanol und 350 ml 1N Natronlauge gelöst. Man erhitzt  
5 1 Stunde zum Rückfluss, kühlt ab und giesst in 700 ml Eiswasser. Die Lösung wird mit Essigester extrahiert und dann mit 6N Salzsäure angesäuert. Die freigesetzte Säure wird mit Methylenchlorid extrahiert, und der Extrakt über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das verbleibende  
10 Oel wird an 270 g Silicagel mit einem Gemisch Methylenchlorid/Essigester (4:1) als Eluierungsmittel chromatographiert. Man erhält 13.6 g (64%) trans-4-(N-Benzylloxycarbonyl-N-methyl -aminomethyl)cyclohexancarbonsäure als dickes Oel.

15

Eine Lösung von 13.6 g (0,044 Mol) trans-4-(N-Benzyloxy-carbonyl-N-methyl -aminomethyl)cyclohexancarbonsäure und 9,5 ml (0,068 Mol) Triäthylamin in 110 ml Tetrahydrofuran wird bei -15° innert 30 Minuten mit 6,5 ml (0,049 Mol)  
20 Chlorameisensäureisobutylester versetzt. Dann wird bei -15° innert 45 Minuten eine Lösung von 5,8 g (0,053 Mol) o-Phenyldiamin zugetropft. Man röhrt 1 Stunde bei Raumtemperatur weiter und lässt 20 Stunden stehen. Nach dem Einengen unter vermindertem Druck wird der Rückstand zwischen Wasser und  
25 Essigester verteilt, und die organische Phase mit einer 5%igen Lösung von Natriumhydrogencarbonat, dann mit einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumchlorid und schliesslich mit Wasser gewaschen. Die über Magnesiumsulfat getrocknete Lösung wird eingedampft und mit Aether ange-  
30 rieben. Man löst das erhaltene feste Produkt (9,3 g) in 200 ml Toluol, gibt 3 g p-Toluolsulfonsäure zu und erhitzt 4 Stunden zum Rückfluss mit einem Wasserabscheider. Die Lösung wird abgekühlt, mit einer 2N Natriumcarbonatlösung und einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumchlorid  
35 gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingeengt. Der feste Rückstand wird aus Essigester umkristallisiert. Man erhält 5,6 g

[[trans-4-(2-Benzimidazolyl)cyclohexyl]methyl]methylcarbamidsäurebenzylester, Smp. 146-148°, als farbloses Kristallpulver. Die Mutterlauge ergibt nach Chromatographie an 250 g Silicagel mit Essigester/Methylenchlorid (9:1) als 5 Eluierungsmittel weitere 1,1 g desselben Produktes, Smp. 146-148°. Gesamtausbeute: 6,7 g (40%).

6,0 g [[trans-4-(2-Benzimidazolyl)cyclohexyl]methyl]-methylcarbamidsäurebenzylester werden in 600 ml Aethanol 10 gelöst und bei Raumtemperatur und Normaldruck nach Zusatz von 1 g 5%igem Palladium auf Aktivkohle hydriert. Das in üblicher Weise isolierte Rohprodukt wird aus Methylenchlorid/Aether umkristallisiert. Man erhält 3,0 g (78%) 15 2-[trans-4-[(Methylamino)methyl]cyclohexyl]benzimidazol, Smp. 232-235°, als farbloses Kristallpulver.

### Beispiel 39

In analoger Weise wie in Beispiel 33 beschrieben wird 20 [1S,2S]-2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1-isopropyl-2-naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat zuerst mit 2-[trans-4-[(Methylamino)methyl]cyclohexyl]-1-methyl-benzimidazol und dann mit Methoxyessigsäureanhydrid umgesetzt. Man erhält [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-[2 25 -[methyl[trans-4-(1-methyl-2-benzimidazolyl)cyclohexyl]-methylamino]äthyl]-2-naphthylmethoxyacetat-dihydrochlorid, Smp. 148-152°, als farbloses Kristallpulver.

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2-[trans-4-[(Methyl-30 amino)methyl]cyclohexyl]-1-methyl-benzimidazol wurde wie folgt hergestellt:

Eine Lösung von 7,2 g (0,019 Mol) [[trans-4-(2-Benzimidazolyl)cyclohexyl]methyl]methylcarbamidsäurebenzylester 35 in 160 ml Dimethylformamid wird unter Argon bei 15-20° mit 0,023 Mol Natriumhydrid (1,0 g einer 55%igen Dispersion in Mineralöl) versetzt und hierauf 30 Minuten bei Raumtempera-

tur weitergerührt. Man gibt bei 15-20° innert 15 Minuten einer Lösung von 2,3 ml (0,038 Mol) Methyljodid in 10 ml Dimethylformamid zu und röhrt 3 Stunden bei Raumtemperatur weiter. Nach dem Einengen unter verminderter Druck wird der  
5 Rückstand zwischen Eiswasser und Essigester verteilt. Die über Natriumsulfat getrocknete organische Phase wird eingedampft, und der feste Rückstand aus Essigester/Aether umkristallisiert. Man erhält 5,9 g (79%) [[trans-4-(1-Methyl-  
-2 -benzimidazolyl)cyclohexyl]methyl]methylcarbamidsäure-  
10 benzylester, Smp. 141-142°, als farbloses Kristallpulver.

5,9 g [[trans-4-(1-Methyl-2 -benzimidazolyl)cyclohexyl]-  
methyl]methylcarbamidsäurebenzylester werden in 600 ml  
Aethanol gelöst und bei Raumtemperatur und Normaldruck nach  
15 Zusatz von 1 g 5%igem Palladium auf Aktivkohle hydriert. Das in üblicher Weise isolierte Rohprodukt wird an 250 g Silicagel zuerst mit Methylenchlorid/Methanol (1:1) und dann mit Methanol/konz. Ammoniumhydroxyd (100:1) als Eluierungsmittel chromatographiert. Man erhält 3,3 g (85%) 2-[trans-4-  
20 -[(Methylamino)methyl]cyclohexyl] -1-methyl-benzimidazol.  
als dickes Oel.

#### Beispiel 40

25 In analoger Weise wie in Beispiel 7 beschrieben wurde durch Umsetzen von 2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-  
-1α-isopropyl-2β-naphthyl)äthyl]-p-toluolsulfonat und  
3,4-Dihydro-4-methyl-1-[4-(methylamino)butyl]-2H-1,4-benzo-  
diazepin-2,5-(1H)-dion das 1-[4-[[2-[[1S,2S]-6-Fluor-  
30 -1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1-isopropyl-2-naphthyl]-  
äthyl]methylamino]butyl]-3,4-dihydro-4-methyl-2H-1,4-benzo-  
diazepin-2,5-(1H)-dion erhalten, MS: M<sup>+</sup> 509.

In analoger Weise wie oben beschrieben wurde ausgehend  
35 von 2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1α-isopropyl-  
-2β-naphthyl)äthyl]-p-toluolsulfonat und (S)-6-Chlor-  
-1,2,3,11a-tetrahydro-5H-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-

-5,11-(10H)-dion das (S)-6-Chlor-10-[4-[[2-[[1S,2S]-6-fluor-  
-1,2,3,4-tetrahydro -2-hydroxy-1-isopropyl-2-naphthyl]-  
äthyl]methylamino]butyl] -1,2,3,11a-tetrahydro-5H-pyrrolo-  
[2,1-c][1,4]benzodiazepin -5,11-(10H)-dion hergestellt, MS:  
5 M<sup>+</sup> 570.

Das als Ausgangsstoff eingesetzte 3,4-Dihydro-4-methyl-  
-1-[4-(methylamino)butyl]-2H -1,4-benzodiazepin-2,5-(1H)-  
-dion wurde wie folgt hergestellt:

10

10 g (40 mMol) 4-[1-(Benzylxy)-N-methylformamido]-  
buttersäure werden in 200 ml Aethanol gelöst und mit 1 ml  
konz. Schwefelsäure versetzt. Danach erhitzt man das  
Reaktionsgemisch 4 Stunden zum Rückfluss und dampft

15 anschliessend das Lösungsmittel ab. Dann wird das Reaktions-  
produkt mit Methylenchlorid/gesättigter Natriumbicarbonat-  
lösung extrahiert. Nach dem Trocknen und Eindampfen des  
Extraktes erhält man 9,24 g eines braunes Oels, welches in  
200 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 7,1 ml 10M Bormethylsul-  
20 fidkomplex versetzt und 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt  
wird. Danach lässt man das Reaktionsgemisch über Nacht bei  
Raumtemperatur stehen und gibt dann langsam soviel Methanol  
zu, dass keine Gasentwicklung mehr stattfindet. Man erhält  
auf diese Weise eine klare Lösung, welche eingedampft wird.

25 Der erhaltene Rückstand (8,09 g) wird mit einem 1:1-Gemisch  
von Essigester und Hexan an Silicagel chromatographiert,  
wobei man 6,82 g (72%) Benzyl (4-hydroxybutyl)methylcarbamat  
erhält, welches direkt in die nächste Stufe eingesetzt wird.

30

6,75 g (28,4 mMol) des oben erhaltenen Carbamates und  
10,0 g (52,5 mMol) p-Toluolsulfonsäurechlorid werden bei 0°  
in 25 ml Pyridin gelöst. Nach 6-stündigem Stehenlassen wird  
Eis zugegeben und mit Aether extrahiert. Der Aetherextrakt  
wird mit 4N Salzsäure, gesättigter Natriumbicarbonatlösung  
35 und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und  
eingedampft. Man erhält auf diese Weise 9,38 g (84%) eines  
gelblichen Oels von Benzyl methyl-[4-[(p-toluolsulfonyl)-

oxy]butyl]carbamat, welches direkt weiterverarbeitet wird.

- 1.9 g (10 mMol) 4-Methyl-3H-1,4-benzodiazepin-2,5-1H,4H-dion werden in 20 ml Dimethylformamid gelöst und zu einer  
5 Suspension von 430 mg (10 mMol) 55%igem Natriumhydrid in 50 ml Dimethylformamid gegeben. 30 Minuten nach der Zugabe wird eine Lösung von 3,91 g (10 mMol) Benzyl methyl-[4-[(p-toluolsulfonyl)oxy]butyl]carbamat in 20 ml Dimethylformamid zugegeben, und das ganze Reaktionsgemisch 20 Stunden bei  
10 Raumtemperatur gerührt. Danach wird unter verminderter Druck bei 50° das Lösungsmittel abgedampft und anschliessend Wasser zugegeben. Nach zweimaligem Extrahieren mit Methylenchlorid wird das Lösungsmittel erneut abgedampft, und der Rückstand mit einem 20:1-Gemisch von Methylenchlorid und  
15 Methanol an Silicagel chromatographiert, wobei man 3,92 g (95,8%) Benzyl methyl-[4-(2,3,4,5-tetrahydro-4-methyl-2,5-dioxo-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl)butyl]carbamat erhält, MS:  
 $M^+$  409.
- 20 Das obige Carbamat wird in analoger Weise wie in Beispiel 7, letzter Absatz, beschrieben in das erwünschte 3,4-Dihydro-4-methyl-1-[4-(methylamino)butyl]-2H-1,4-benzodiazepin-2,5-(1H)-dion übergeführt, das direkt in die nächste Stufe eingesetzt wird.  
25

In analoger Weise wie oben beschrieben wurde ausgehend von Benzyl methyl-[4-[(p-toluolsulfonyl)oxy]butyl]carbamat durch Umsetzen mit dem entsprechenden Benzodiazepin das (S)-6-Chlor-1,2,3,11a-tetrahydro-10-[4-(methylamino)butyl]-  
30 -5H-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5,11-(10H)-dion hergestellt.

#### Beispiel 41

- 35 In analoger Weise wie in Beispiel 8 beschrieben wurden durch Methoxyacetylierung der entsprechenden Hydroxyderivate die folgenden Verbindungen hergestellt:

- [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-[2-  
- [[4-(2,3,4,5-tetrahydro-4-methyl-2,5-dioxo-1H-1,4-  
- benzodiazepin-1-yl)butyl]methylamino]äthyl]-2-naph-  
- thylmethoxyacetat-hydrochlorid.  $[\alpha]_{589}^{20} = +28,2^\circ$   
5 (c=0,5%; Methanol);
- [1S,2S]-2-[2-[[4-[(S)-6-Chlor-2,3,11,11a-tetrahydro-  
- 5,11-dioxo-1H-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin  
- 10(5H)-yl]butyl]methylamino]äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-  
10 -tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthylmethoxyacetat-hydro-  
chlorid.  $[\alpha]_{589}^{20} = +215,2^\circ$  (c=0,5%; Methanol).

Beispiel A

15

Tabletten

Zusammensetzung:

1)	2-[2-[[3-(2-Benzimidazolyl)propyl]methyl- amino]äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro- 10 1a-isopropyl-2a-naphthylmethoxyacetat- hydrochlorid	75 mg
2)	Milchzucker pulv.	135 mg
3)	Maisstärke weiss	55 mg
4)	Povidone K 30	15 mg
25 5)	Maisstärke weiss	15 mg
6)	Talk	3 mg
7)	Magnesiumstearat	2 mg
	Tablettengewicht	300 mg

30 Herstellungsverfahren:

1-3 werden intensiv gemischt. Die Mischung wird danach mit einer wässrigen Lösung von 4 befeuchtet und geknetet, und die resultierende Masse granuliert, getrocknet und gesiebt. Das Granulat wird mit 5-7 gemischt und zu Tabletten geeigneter Grösse verpresst.  
35

Beispiel B

Tabletten

5       Zusammensetzung:

1)	2-[2-[[3-(2-Benzimidazolyl)propyl]methylamino]äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro- la-isopropyl-2α-naphthylmethoxyacetat-hydrochlorid	75 mg	60 mg
10 2)	Milchzucker pulv.	100 mg	100 mg
3)	Maisstärke	60 mg	60 mg
4)	Povidone K 30	5 mg	5 mg
5)	Maisstärke	15 mg	15 mg
6)	Natriumcarboxymethylstärke	5 mg	5 mg
15 7)	Talk	3 mg	3 mg
8)	Magnesiumstearat	2 mg	2 mg
	Tablettengewicht	265 mg	250 mg

Herstellungsverfahren:

20       1-3 werden intensiv gemischt. Die Mischung wird danach mit einer wässrigen Lösung von 4 befeuchtet und geknetet, und die resultierende Masse granuliert, getrocknet und gesiebt. Das Granulat wird mit 5-7 gemischt und zu Tabletten geeigneter Grösse verpresst.

25

30

35

Beispiel C

Tabletten

5      Zusammensetzung:

1)	2-[2-[(3-(2-Benzimidazolyl)propyl)methylamino]äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro- la-isopropyl-2α-naphthylmethoxyacetat-hydrochlorid	75 mg	90 mg
10 2)	Milchzucker pulv.	46 mg	46 mg
3)	Cellulose mikrokristallin	60 mg	60 mg
4)	Povidone K 30	10 mg	10 mg
5)	Natriumcarboxymethylstärke	4 mg	4 mg
6)	Talk	3 mg	3 mg
15 7)	Magnesiumstearat	<u>2 mg</u>	<u>2 mg</u>
	Tablettengewicht:	200 mg	215 mg

Herstellungsverfahren:

1-3 werden intensiv gemischt. Die Mischung wird danach  
20 mit einer wässrigen Lösung von 4 befeuchtet und geknetet,  
und die resultierende Masse granuliert, getrocknet und  
gesiebt. Das Granulat wird mit 5-7 gemischt und zu Tabletten  
geeigneter Grösse verpresst.

25

30

35

Beispiel D

Kapseln

5       Zusammensetzung:

1)	2-[2-[[3-(2-Benzimidazolyl)propyl]methylamino]äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro- la-isopropyl-2α-naphthylmethoxyacetat-hydrochlorid	75 mg
10	2) Milchzucker krist.	100 mg
	3) Maisstärke weiss	20 mg
	4) Talk	9 mg
	5) Magnesiumstearat	<u>1 mg</u>
		Kapselfüllgewicht
		205 mg

15

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff wird mit dem Milchzucker intensiv  
gemischt. Dieser Mischung wird danach die Maisstärke, der  
Talk und das Magnesiumstearat zugemischt, und das Gemisch in  
20 Kapseln geeigneter Grösse abgefüllt.

Beispiel E

Kapseln

25

Zusammensetzung:

1)	2-[2-[[3-(2-Benzimidazolyl)propyl]methylamino]äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro- la-isopropyl-2α-naphthylmethoxyacetat-hydrochlorid	75 mg
30	2) Cellulose mikrokristallin	100 mg
	3) Natriumcarboxymethylstärke	5 mg
	4) Talk	9 mg
	5) Magnesiumstearat	<u>1 mg</u>
35		Kapselfüllgewicht
		190 mg

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff wird mit der Cellulose intensiv gemischt.  
Dieser Mischung wird danach die Natriumcarboxymethylstärke,  
der Talk und das Magnesiumstearat zugemischt, und das

5 Gemisch in Kapseln geeigneter Grösse abgefüllt.

Beispiel F

Injektionslösung

10

1 ml

2-[2-[[3-(2-Benzimidazolyl)propyl]methyl-  
amino]äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-  
la-isopropyl-2a-naphthylmethoxyacetat-

15 hydrochlorid

8 mg

Natriumchlorid krist. rein

8,5 mg

Wasser zu Injektionszwecken

ad 1 ml

Beispiel G

20

Wenn man nach den in den Beispielen A-F beschriebenen  
Verfahren arbeitet, können aus den folgenden, ebenfalls  
bevorzugten Verbindungen und ihren pharmazeutisch verwend-  
baren Salzen Tabletten, Kapseln und Injektionspräparate  
25 hergestellt werden:

- [1S,2S]-2-[2-[[3-(2-Benzimidazolyl)propyl]methylamino]-  
äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthyl-  
methoxyacetat-hydrochlorid.

30

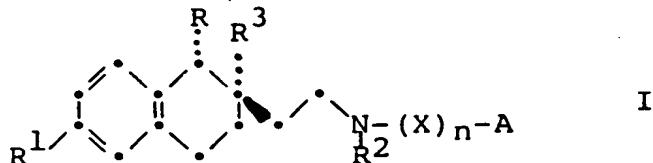
- [1S,2S]-2-[2-[[5-(2-Benzthiazolyl)pentyl]methylamino]-  
äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthyl-  
methoxyacetat-hydrochlorid.

35

Patentansprüche

1. Tetrahydronaphthalinderivate der allgemeinen Formel

5



10 worin R nieder-Alkyl, R<sup>1</sup> Halogen, R<sup>2</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl, R<sup>3</sup> Hydroxy, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylcarbonyloxy, nieder-Alkoxy-nieder-alkylcarbonyloxy, niederalkylaminocarbonyloxy, Arylaminocarbonyloxy oder Aryl-nieder-alkylaminocarbonyloxy, X C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkylen,

15 welches gegebenenfalls durch 1,4-Phenylen unterbrochen oder durch 1,4-Cyclohexylen unterbrochen oder verlängert sein kann, A di- oder tri-substituiertes, über eine Aethylengruppe gebundenes 2-Imidazolyl oder gegebenenfalls substituiertes Benzimidazolyl, Benzimidazolonyl, Imidazo[4,5-c]pyridinyl, Imidazo[4,5-c]pyridinonyl, Benzthiazolyl oder Benzodiazepin-2,5-dion-1-yl oder Pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5,11-dion-10-yl und n die Zahl 0 oder 1 bedeuten.

20 in Form von Racematen und optischen Antipoden, sowie N-Oxyde  
25 und pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze davon.

2. Verbindungen gemäss Anspruch 1, worin R Isopropyl bedeutet.

30 3. Verbindungen gemäss Anspruch 1 oder 2, worin R<sup>3</sup> Hydroxy, nieder-Alkylcarbonyloxy, nieder-Alkoxy-nieder-alkylcarbonyloxy oder nieder-Alkylaminocarbonyloxy bedeutet.

35 4. Verbindungen gemäss Anspruch 3, worin R<sup>3</sup> Isobutyryloxy, Methoxyacetyloxy oder Butylaminocarbonyloxy bedeutet.

5. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1-4, worin n die Zahl 1 bedeutet.

5 R<sup>1</sup> Fluor bedeutet.

7. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1-6, worin R<sup>2</sup> Methyl bedeutet.

10 8. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1-7, worin X C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Alkylen bedeutet.

9. Verbindungen gemäss Anspruch 8, worin X Propylen, Butylen, Pentamethylen oder Hexamethylen bedeutet.

15

10. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1-9, worin A 2-Benzimidazolyl, 2-Benzthiazolyl, 1-Methyl-2-benzimidazolyl, 1-Dodecyl-2-benzimidazolyl, Benzimidazolonyl, 2,3,4,5-Tetrahydro-4-methylbenzodiazepin-2,5-dion-1-yl,

20 6-Chlor-2,3,11,11a-tetrahydro-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5,11-dion-10-yl oder 1-Methyl-4,5-diphenyl-2-imidazolyl bedeutet.

11. Verbindungen gemäss Anspruch 10, worin A 2-Benzimidazolyl oder 2-Benzthiazolyl bedeutet.

12. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1-11, worin R Isopropyl, R<sup>3</sup> Hydroxy, Isobutyryloxy, Methoxyacetyloxy oder Butylaminocarbonyloxy, R<sup>1</sup> Fluor, R<sup>2</sup> Methyl, X Propylen, Butylen, Pentamethylen oder Hexamethylen, A 2-Benzimidazolyl oder 2-Benzthiazolyl und n die Zahl 1 bedeuten.

14. 2-[2-[[3-(2-Benzimidazolyl)propyl]methylamino]-35 äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1α-isopropyl-2α-naphthylmethoxyacetat.

15. [1S,2S]-2-[2-[[5-(2-Benzthiazolyl)pentyl]methylamino]äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthylmethoxyacetat.

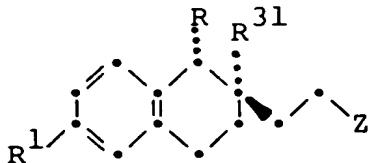
5 16. [1S,2S]-2-[2-[[3-(2-Benzimidazolyl)propyl]methylamino]äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthylmethoxyacetat.

17. Tetrahydronaphthalinderivate gemäss einem der  
10 Ansprüche 1-16 zur Anwendung als therapeutische Wirkstoffe.

18. Tetrahydronaphthalinderivte gemäss einem der  
Ansprüche 1-16 zur Anwendung bei der Bekämpfung bzw. Ver-  
hütung von Angina pectoris, Ischämie, Arrhythmien, Bluthoch-  
druck und Herzinsuffizienz.  
15

19. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäss  
einem der Ansprüche 1-16, dadurch gekennzeichnet, dass man  
20 a) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin  
 $R^3$  Hydroxy oder nieder-Alkoxy bedeutet und die übrigen  
Symbole die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen,  
eine Verbindung der allgemeinen Formel

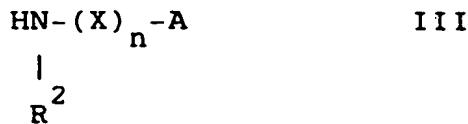
25



II

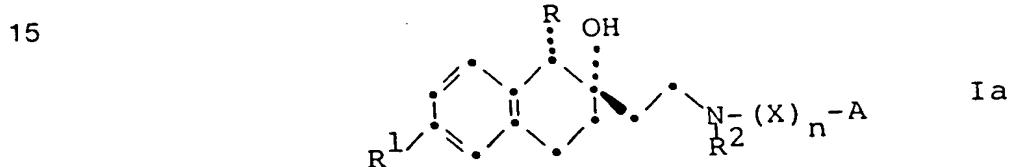
30 worin  $R^{31}$  Hydroxy oder nieder-Alkoxy und Z eine  
Abgangsgruppe bedeuten und R und  $R^1$  die in Anspruch 1  
angegebene Bedeutung besitzen,  
mit einem Amin der allgemeinen Formel

35



5       worin  $\text{R}^2$ , A, X und n die in Anspruch 1 angegebene  
Bedeutung besitzen,  
umsetzt, oder

10      b) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin  
 $\text{R}^3$  nieder-Alkylcarbonyloxy oder nieder-Alkoxy-nieder-  
-alkylcarbonyloxy bedeutet und die übrigen Symbole die in  
Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, eine Verbindung  
der allgemeinen Formel



20       worin R,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ , A, X und n die in Anspruch 1 ange-  
gebene Bedeutung besitzen,  
mit einem eine nieder-Alkylcarbonyl- oder nieder-Alkoxy-  
-nieder-alkylcarbonylgruppe abgebenden Acylierungsmittel  
umsetzt, oder

25      c) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin  
 $\text{R}^3$  nieder-Alkylaminocarbonyloxy, Arylaminocarbonyloxy oder  
Aryl-nieder-alkylaminocarbonyloxy bedeutet und die übrigen  
Symbole die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen,  
30      eine Verbindung der obigen Formel Ia mit einem nieder-  
-Alkyl-, Aryl- oder Aryl-nieder-alkyl-isocyanat umsetzt, und  
erwünschtenfalls

35      d) eine erhaltene Verbindung zum entsprechenden N-Oxyd  
oxydiert, und/oder

- e) ein erhaltenes Racemat in die optischen Antipoden auftrennt, und/oder
- f) eine erhaltene Verbindung in ein pharmazeutisch verwendbares Säureadditionssalz überführt.

20. Arzneimittel, enthaltend ein Tetrahydronaphthalinderivat gemäss einem der Ansprüche 1-16 und ein therapeutisch inertes Excipient.

10

21. Mittel zur Bekämpfung bzw. Verhütung von Angina pectoris, Ischämie, Arrhythmien, Bluthochdruck und Herzinsuffizienz, enthaltend ein Tetrahydronaphthalinderivat gemäss einem der Ansprüche 1-16 und ein therapeutisch inertes Excipient.

22. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere zur Verwendung bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von Angina pectoris, Ischämie, Arrhythmien, Bluthochdruck und Herzinsuffizienz, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Tetrahydronaphthalinderivat gemäss einem der Ansprüche 1-16 in eine galenische Darreichungsform bringt.

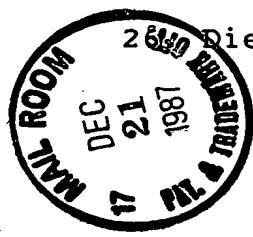
23. Verwendung eines Tetrahydronaphthalinderivates gemäss einem der Ansprüche 1-16 bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von Krankheiten.

24. Verwendung eines Tetrahydronaphthalinderivates gemäss einem der Ansprüche 1-16 bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von Angina pectoris, Ischämie, Arrhythmien, Bluthochdruck und Herzinsuffizienz.

25. Verwendung eines Tetrahydronaphthalinderivates gemäss einem der Ansprüche 1-16 zur Herstellung von Mitteln gegen Angina pectoris, Ischämie, Arrhythmien, Bluthochdruck und/oder Herzinsuffizienz.

SERIAL NO. 07/119,111  
FILED: Nov. 10, 1987  
Matthew Boxer  
HOFFMANN-LA ROCHE INC.  
340 KINGSLAND STREET  
NUTLEY, NEW JERSEY 07110

- 74 -



5

\*\*\*

10

15

20

25

30

35